TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ÉTIENNE CHABROL

PARIS
J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

1913

TITRES SCIENTIFIQUES

Interne des Hôpitaux
(Lauréat de l'Assistance Publique, 1906)

Lauréat de l'Internat
(Médaille d'argent, 1910)

Lauréat de la Faculté
Prix Béhier, 1908
(Médaille d'argent. Prix de Thèse, 1910)

Chef de Laboratoire
a la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu

ENSEIGNEMENT

Conférences a la Clinique Médicale de l'hopital Beaujon
(Professeur Debove, 1909)

Conférences et travaux pratiques
d'anatomie pathologique et de bactériologie
a la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu
(Professeur Gilbert, 1911 à 1913)

Leçons sur les maladies du foie et du pancréas
a la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu
(1912-1913) .

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1907

1. **Les Scléroses du Pancréas.** *Gaz. des Hôp.*, 20 et 27 avril 1907.
2. **Les variétés « en largeur » du syndrome de Brown-Séquard** (avec M. Klippel). *L'Encéphale*, juillet 1907.
3. **Pancréatite chronique avec ictère** (avec MM. Klippel et Souligoux). *Bull. Soc. de Chir.*, 16 octobre 1907.

1908

4. **Infarctus hémorragique de l'anse sigmoïde par athérome et thrombo-phlébite** (avec M. Parmentier). *Arch. des mal. de l'app. digestif*, février 1908.
5. **Les tumeurs du bulbe.** *L'Encéphale*, juin 1908.
6. **Les causes de la mort dans la fièvre typhoïde.** *Mémoire de la Faculté de Méd.*, Prix Béhier, 1908.

1909

7. **Néphrite traumatique avec œdème unilatéral et lésions secondaires du rein opposé** (avec M. Klippel). *Presse médicale*, 14 avril 1909.
8. **La dothiénentérie expérimentale** (avec M. Milhit). *Presse médicale*, 12 juin 1909.

9. Sarcome du IVᵉ ventricule. *C. R. Soc. de neurologie*, 1ᵉʳ juillet 1909.
10. Scléroses expérimentales du pancréas à la suite de ligatures vasculaires du système porte (avec M. Gilbert). *C. R. Soc.Biolog.*, 10 juillet 1909.
11. Hémorragies pancréatiques et stéato-nécrose expérimentale (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. Biologie*, 24 juillet 1909.
12. Anémie grave et métastases cancéreuses dans la moelle des os (avec M. Parmentier). *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 30 juillet 1909.
13. La conception actuelle de la myocardite typhique (avec M. Baufle). *Progrès médical*, 30 octobre 1909.
14. Histogenèse et pathogénie des pancréatites au cours de l'hypertension porte expérimentale (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. de Biolog.*, 13 novembre 1909.

1910

15. Sur un cas de diplégie faciale au cours d'une polynévrite avec M. Baudouin). *C. R. Soc. de neurologie*, 6 janvier 1910.
16. Les cancers multiples du tube digestif (avec M. Parmentier). *Arch. des maladies de l'app. digestif*, janvier 1910.
17. Le nanisme mitral myxœdémateux (avec M. Klippel). *Revue de médecine*, 10 mars 1910.
18. Etude comparée du foie et du pancréas dans 12 cas de diabète (avec M. Parmentier). *Bull. Soc. méd. des hôpitaux*, 13 mai 1910.

19-20-21. Contribution à l'étude des modifications du sang dans l'intoxication par la toluylène-diamine (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. Biolog.*, 14 mai, 4 juin, 11 juin 1910.

22. L'intoxication par la toluylène-diamine. Histologie et physiologie pathologique (avec M. Gilbert). *C.R. Soc. Biolog.*, 2 juillet 1910.

23. L'Infarctus hémorragique du mésentère et de l'intestin dans la fièvre typhoïde. *Arch. des mal. de l'app. digestif*, septembre 1910.
24. Sur la tuberculose expérimentale du pancréas (avec M. Klippel). *C. R. Soc. de biologie*, 5 novembre 1910.
25. Les pancréatites au cours de l'hypertension porte (avec M. Gilbert). *Arch. de méd. expériment.*, novembre 1910.
26. Les pancréatites dans les cirrhoses veineuses du foie (histogenèse et pathogénie) (avec M. Gilbert). *Arch. de méd. expér.*, novembre 1910.
27. Hépatite syphilitique parenchymateuse nodulaire (avec MM. Carnot et Brin). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 23 décembre 1910.
28. La déviation du complément daus la pancréatite aiguë expérimentale (avec MM. Gilbert et Brin). *C. R. Soc. Biolog.*, 24 décembre 1910.
29. Les pancréatites dans les affections du foie. Thèse inaugurale de Doctorat en Médecine, décembre 1910.

1911

30. Les Sarcomes du bulbe (observations anatomo-cliniques) (avec M. O. Claude). *Arch. génér. de médecine*, janvier 1911.
31. L'hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluylène-diamine (avec M. Gilbert). *C.R. Soc.de Biologie*, 18 mars 1911.
32. Les complications pancréatiques de l'ulcère du duodénum (avec M. Klippel). *Paris médical*, avril 1911.
33. La « forme anémique du cancer de l'estomac » (avec M. Parmentier). *Paris médical*, 22 avril 1911.
34. Sur un cas d'ictère acholurique avec hémoglobinurie (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. de Biologie*, 20 mai 1911.
35. Sur la pathogénie des ictéres par hyperhémolyse (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. de Biologie*, 22 juillet 1911.

36. Recherches expérimentales sur la tuberculose du pancréas (avec M. Klippel). *Revue de la tuberculose*, août 1911.

37. L'origine splénique des ictères par hyperhémolyse (avec M. Gilbert). *Congrès de Méd. de Lyon*, 24 octobre 1911.

38. Sur l'origine hépatique de la bilirubine établie par les injections expérimentales d'hémoglobine (avec MM. Gilbert et Bénard). *Congrès de Méd. de Lyon*, 28 octobre 1911.

39. La tuberculose du Pancréas. *Revue de la tuberculose*, octobre 1911.

40. La pancréatite tuberculeuse à forme ictérique (avec M. Villaret). *Paris médical*, 18 novembre 1911.

41. Sur le pouvoir auto-hémolysant de l'extrait splénique (avec MM. Gilbert et Bénard). *C. R. Soc. de Biologie*, 19 décembre 1911.

42. Formes anatomiques des hépato-pancréatites tuberculeuses (avec M. Klippel). *Revue de la Tuberculose*, décembre 1911.

43. Le rôle de la rate dans les ictères acholuriques simples (avec MM. Gilbert et Lereboullet). *Journal médical francais*, 15 décembre 1911.

44. Sur le mécanisme de l'auto-hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluylène-diamine (avec MM. Gilbert et Bénard). *C. R. Soc. Biologie*, 23 décembre 1911.

1912

45. Recherches sur la biligénie consécutive aux injections expérimentales d'hémoglobine (avec MM. Gilbert et Bénard). *Presse médicale*, 7 février 1912.

46-47-48. Recherches sur les hémolysines spléniques (avec MM. Gilbert et Bénard). *C. R. Soc. de Biologie*, 10 février, 23 mars, 11 mai 1912.

49. **Les maladies des reins en 1912** (avec M. Lereboullet). *Paris médical*, 4 mai 1912.
50. **Quelques données récentes sur l'hémolyse splénique** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Paris médical*, 6 juillet 1912.
51. **Sur la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique « Syndrome spléno-hépato-rénal »** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Presse médicale*, 30 novembre 1912.
52. **« L'extrait splénique a-t-il un pouvoir hémolysant ? »** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Bull. Soc. de Biologie*, 15 décembre 1912.

1913

53. **Influence du chauffage sur les propriétés hémolysantes du suc de rate** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Bull. Soc. de Biologie*, 4 janvier 1913.
54. **Les crises parotidiennes des saturnins** (avec M. Klippel). *Paris médical*, janvier 1913.
55. **Sur les techniques récentes d'examen des crachats** (avec M. Bénard). *Paris médical*, 1[er] février 1913.
56. **Un cas de leucémie à cellules embryonnaires** (avec M. Lereboullet). *Bull. Soc. méd. des hôp.*, juin 1913.
57. **L'infarctus du pancréas par pyléphlébite.** *Arch. malad. app. digestif* (sous presse), 1913.
58. **L'hémoglobinhémie** (avec M. Bénard). *Gazette des hôpitaux* (sous presse).
59. **Le rein des hémoglobinuriques** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Paris médical* (sous presse), et *thèse* de Andraud, mai 1913.
60-61-62. Articles dans le **Traité du sang**, de MM. Gilbert et Weinberg. — **La biligénie pigmentaire normale et pathologique.** — **Le sang ; ses propriétés physiques et chimiques.** — **Recherche du sang dans les produits d'excrétion du tube digestif.**

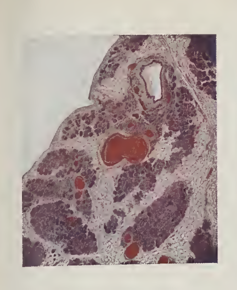


Fig. I. — Atrophie scléro-lipomateuse du pancréas par ligature de la v. splénique. (GILBERT et CHABROL) *Diam.* 25

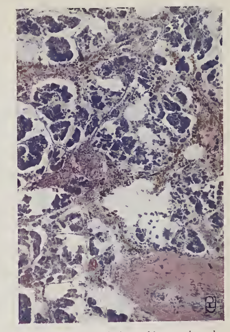


Fig. II. — Pancréatite scléreuse intralobulaire avec infiltr. pigmentaire (lithiase biliaire). (GILBERT et CHABROL) *Diam.* 100

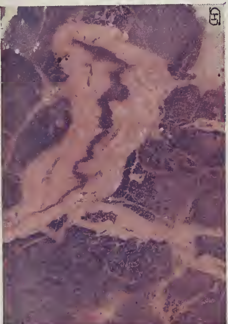


Fig. III. — Obstruction inflammatoire d'un canalicule sclérosé, chez un malade atteint de pancréatite hémorragique. (KLIPPEL et CHABROL) *Diam.* 35

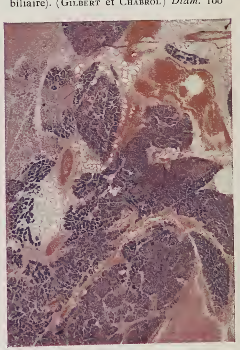


Fig. IV. — Pancréatite hémorragique expérimentale. Alternance des lobules sains et des lobules nécrosés. (GILBERT et CHABROL) *Diam.* 30

INTRODUCTION

Notre exposé comprend deux parties : Dans la première, nous rappelons les recherches que nous avons poursuivies systématiquement durant plusieurs années sur les *Pancréatites*, *l'Hémolyse* et la *Biligénie*.

Dans la seconde, nous classons à titre provisoire un certain nombre de publications isolées, qui intéressent pour la plupart *les maladies du tube digestif*.

PLAN GÉNÉRAL

PREMIÈRE PARTIE

Histologie et Pathogénie

DEUXIÈME PARTIE

Affections du tube digestif.

Maladies du sang.

Maladies du système nerveux.

Divers.

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES SUR LES PANCRÉATITES

ÉTUDE CLINIQUE

Nous avons eu l'occasion de rechercher en clinique les troubles fonctionnels du pancréas dans trois circonstances bien distinctes :

1. *Chez des malades atteints d'ictère chronique.*
2. *Au cours du diabète.*
3. *Dans les cirrhoses veineuses.*

Les pancréatites chroniques avec ictère.

L'histoire de la pancréatite chronique avec ictère ne se résume point dans la description de la *pancréatite cholélithiasique* dont les travaux de Riedel, Kehr, Kœrte, Mayo-Robson ont depuis longtemps précisé la séméiologie.

Nous avons montré qu'une hyperplasie conjonctive prédominant à la face postérieure de la tête du pancréas pouvait entraîner le syndrome de l'ictère par rétention *dans toutes les formes de cirrhoses du foie* (n° 29).

Dans la cirrhose veineuse alcoolique, après une première phase de troubles digestifs et d'hépatomégalie, nous avons vu l'ictère apparaître brusquement et révéler ainsi une pancréatite fibreuse qui comprimait les voies d'excrétion de la bile.

Il peut en être de même au cours de la cirrhose biliaire; chez un de nos malades, le pancréas atteignait le poids énorme de 400 gr. au lieu de 80 gr.; sa tête était parcourue de travées conjonctives qui oblitéraient presque entièrement la lumière du canal cholédoque. En amont de l'obstacle, ce conduit présentait le volume d'un doigt et la vésicule notablement distendue renfermait 180 gr. d'une bile noirâtre, très épaisse.

C'est encore par l'intermédiaire de la sclérose du pancréas que l'ictère peut survenir dans certaines péritonites fibroadhésives. Avec M. Villaret, nous avons longuement étudié la *pancréatite tuberculeuse à forme ictérique* (n° 40). Cette dernière peut simuler en tous points le tableau du cancer de la tête du pancréas. Le diagnostic n'est porté que rétros pectivement, lorsqu'à l'autopsie les organes abdominaux apparaissent entourés d'une coque fibreuse blanc nacré. La glande pancréatique offre une consistance ligneuse; elle est enveloppée d'une véritable cuirasse de tissu conjonctif qui, pénétrant à l'intérieur du parenchyme, comprime le cholédoque dans sa dernière portion. Cette pancréatite interstitielle avec ictère trouve la signature de son origine dans les ganglions caséeux qui adhèrent à la tête de la glande. Notons d'ailleurs que ces ganglions peuvent comprimer les voies biliaires sans la moindre interposition de tissu fibreux.

Il n'est point jusqu'aux *complications pancréatiques de l'ulcère duodénal* qui ne puissent entraîner le syndrome clinique de l'ictère par rétention. Avec M. Klippel, nous en avons rapporté plusieurs exemples (n° 32). Le plus souvent on songe au néoplasme du pancréas, hypothèse que justi-

fient la dilatation de la vésicule et surtout l'amaigrissement. Lorsqu'une hémorragie intestinale complique ces symptômes, le diagnostic de cancer de l'ampoule de Vater est mis en discussion et l'on se demande encore s'il ne s'agit point d'un cancer intestinal avec métastases au niveau du foie. Ailleurs, l'apparition de l'ictère, succédant à une crise douloureuse, soulève l'hypothèse de la lithiase biliaire, d'un calcul enclavé. Telles sont, rapidement résumées, les nombreuses erreurs de diagnostic que peut entraîner l'évolution d'une pancréatite scléreuse, compliquant un ulcère de la deuxième portion du duodénum.

C'est à titre exceptionnel que la pancréatite chronique avec ictère *évolue pour son propre compte*, indépendamment de la lithiase biliaire, des affections du foie ou encore des péritonites fibro-adhésives. Cependant, nous avons rapporté avec M. Klippel un exemple de cette forme très rare, que les différents symptômes du déficit pancréatique nous avaient permis de soupçonner (nº 3). Notre malade fut opérée par M. Souligoux, qui reconnut au cours de l'intervention une nodosité fibreuse, adhérant à la tête du pancréas et comprimant le canal cholédoque. Il semble qu'actuellement la guérison soit définitive, l'opération ayant été pratiquée en janvier 1907.

Mais il ne s'agit là que d'une forme d'exception et nous pensons que l'on a trop souvent abusé du terme de pancréatite avec ictère, en englobant sous cette désignation nombre de cancers du pancréas à prédominance squirrheuse. On comprend d'autant mieux cette erreur qu'au cours des biopsies opératoires le hasard des coupes ne permet point toujours de découvrir le tissu néoplasique. En pareil cas,

seule l'évolution ultérieure de la maladie permet de trancher la discussion.

Réserves faites sur le cancer squirrheux, il nous a paru légitime d'élargir le cadre de la pancréatite chronique avec ictère. Les différents exemples que nous avons rapportés témoignent de la multiplicité de ses causes ; ils ne doivent pas cependant nous faire oublier qu'entre toutes le cholélithiase figure au premier plan.

Les pancréatites dans le diabète.
(Nos **18** et **29**).

Avec M. Parmentier, nous avons consacré un travail d'ensemble à l'étude des fonctions digestives au cours du diabète. Ce travail repose sur douze observations, dont huit ont eu le contrôle de l'examen anatomique (nº 18).

Tour à tour, nous avons envisagé les différents symptômes qui peuvent éveiller les présomptions en faveur d'une altération pancréatique. La recherche de l'amylase fécale et l'épreuve de Schmidt ne nous ont point paru toujours démonstratives ; l'une et l'autre auraient pu nous faire conclure à l'intégrité du pancréas, alors qu'à l'autopsie ce dernier était manifestement sclérosé. De même, notre statistique n'est pas concluante en faveur de l'épreuve de Lœvi. Nous avons accordé une plus grande créance à l'analyse des graisses, la stéarrhée et l'hypostéatolyse constituant, selon nous, les meilleurs symptômes de l'insuffisance pancréatique. Encore faut-il tenir grand compte des suppléances fonctionnelles qui la dissimulent et se rappeler que la sécrétion biliaire peut la compenser dans une large mesure.

A ces signes il convient, peut-être, de rattacher l'hypopepsie, dont Walko a montré la fréquence dans les pan-

créatites chroniques. Nous l'avons mentionnée chez plusieurs diabétiques.

Nous reviendrons plus loin sur nos observations anatomiques. Retenons pour l'instant que l'évolution clinique du diabète ne nous a point paru subordonnée à une altération prédominante du pancréas ou du foie. Le diabète gras, comme le diabète maigre, peut s'accompagner d'altérations pancréatiques et cette constatation est bien en accord avec les faits observés par M. Lépine et, tout récemment, par M. Labbé.

La pancréatite dans les cirrhoses veineuses.

(Treize observations de cirrhoses veineuses avec examen histologique du foie et du pancréas, étude du chimisme fécal, analyse des graisses, épreuves de Cammidge, de Schmidt, de Lœvi, de l'amylase fécale) (n° 29).

Au cours de la cirrhose veineuse, trois ordres de symptômes sont de nature à faire songer au pancréas : ce sont *les troubles dyspeptiques*, *l'amaigrissement*, *les crises douloureuses*.

Nous avons précisé la valeur séméiologique de ces symptômes en pratiquant chez nos malades les différentes épreuves du déficit glandulaire. Ici encore, c'est l'analyse des graisses qui nous a fourni les résultats les plus probants ; quant à l'épreuve de Cammidge, elle ne nous a donné que des renseignements contradictoires (voir thèse de Cartier).

Dans la cirrhose de Laënnec, où la pancréatite est pour ainsi dire la règle, elle nous aurait fait conclure 3 fois sur 5 à l'intégrité du pancréas. Elle fut également négative dans deux observations de cancer du pancréas avec obstruction complète du canal cholédoque.

HISTOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Recherches expérimentales sur le pancréas toxi-infectieux.

(N° 29).

On sait que de nombreuses causes d'erreur peuvent intervenir dans l'étude des pancréatites, lorsque sur les pièces prélevées aux autopsies on cherche à préciser le degré et la nature des lésions cellulaires. C'est sous le contrôle de l'expérimentation, en faisant appel à une technique histologique rigoureuse, qu'il nous a paru intéressant d'étudier les dégénérescences toxi-infectieuses du pancréas. Nos expériences, poursuivies dans le laboratoire de M. Chantemesse, reposent sur une quarantaine d'animaux. Nous ne retiendrons ici que trois exemples, fournis par *l'infection éberthienne*, *l'infection diphtérique* et *l'infection streptococcique*.

Dans l'infection typhique, les altérations du cytoplasme que nous avons réalisées peuvent être réparties en deux groupes. Tantôt les acini sont acidophiles, finement granuleux ; ils ne renferment aucune vacuole et les colorants ne permettent point de distinguer la portion basale de la zone apicale. Le noyau est souvent en pycnose, parfois régulier, mais toujours condensé ; sa basophilie massive rappelle la coloration du lymphocyte. Cet ensemble correspond à la *condensation granuleuse*.

Tantôt le protoplasme est vacuolaire et conserve ses deux zones bien distinctes. Le noyau est pâle, vésiculeux, les caryosomes ont disparu, seul le nucléole persiste ; rarement

on observe des figures de caryorrexie. Il s'agit de la *dégénérescence granulo-graisseuse*.

A ces deux variétés de lésions correspond une réaction

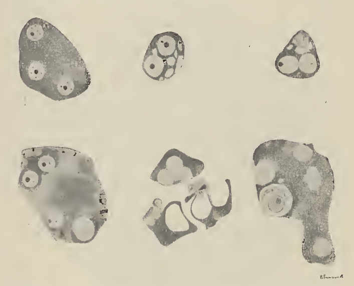


Fig. 1. — Lésions cellulaires dans la pancréatite expérimentale. Immersion 1/18 ; ocul. 2. Stiassnie.

1. Segment d'un acinus normal.
2. Hyperplasie des noyaux et disparition des caryosomes ; persistance du nucléole et vacuolisation du cytoplasme.
3. Le nucléole s'extériorise et disparaît.
4, 5 6. Aspects divers de la vacuolisation cytoplasmique et nucléaire.

interstitielle d'intensité variable, avec cellules lympho-conjonctives et légère congestion capillaire.

Au cours de l'infection diphtérique expérimentale, la congestion interstitielle est particulièrement accusée et la dégénérescence granulo-graisseuse est beaucoup plus fréquente que la condensation granuleuse.

Par contre, dans l'infection streptococcique, les deux for-

mes de dégénérescence se présentent avec une fréquence égale.

Si l'on compare ces données expérimentales aux examens nécropsiques, on est conduit à reconnaître que *la tuméfaction trouble* et *la nécrose*, communément observées sur les pièces humaines, sont relativement rares au cours des toxi-infections provoquées.

Nous avons complété notre étude cytologique en mettant en parallèle les altérations cellulaires du foie et celles du pancréas. Nous avons reconnu qu'entre ces altérations il existait une identité presque absolue ; les seules différences résident dans la trame interstitielle, avec l'intensité variable de la réaction inflammatoire.

Recherches expérimentales sur la tuberculose du pancréas.

(Nos **24, 36, 39, 42**).

Lorsqu'on analyse les expériences qui ont été poursuivies dans le but de réaliser la tuberculose du pancréas, on est frappé de la discordance des résultats. Sur les pièces expérimentales de MM. Salomon et Halbron les altérations folliculaires sont au premier plan, alors que, sur les coupes de M. Carnot, la réaction scléreuse est pour ainsi dire la règle.

On pouvait se demander si ces différences n'étaient point subordonnées au mode d'inoculation et s'il n'existait pas un contraste absolu entre les données que fournissent la voie sanguine et la voie canaliculaire. Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous avons inoculé, avec M. Klippel, des bacilles de virulence variable par voie sous-cutanée, par

voie intra-hépatique et par la voie du canal de Wirsung. Nos expériences reposent sur 23 animaux.

Le fait dominant qui ressort de notre étude histologique

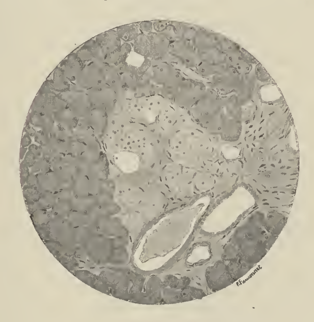


Fig. 2. — Tuberculose expérimentale du pancréas. Obj. 6 ; ocul. 2. Stiassnie.

La réaction conjonctive des îlots de Langerhans suit les capillaires. Les éléments inflammatoires isolent de véritables segments de parenchyme. Le degré de la sclérose est en rapport avec la vascularisation, plus développée au niveau des îlots que dans l'intervalle des acini.

est la *réaction de la trame conjonctivo-vasculaire du pancréas.*

Cette réaction apparaît surtout au niveau des îlots de Langerhans en raison de leur riche vascularisation.

Elle peut présenter toutes les modalités, depuis la présence des polynucléaires, la prolifération des cellules endo-

théliales et des éléments lympho-conjonctifs jusqu'à l'apparition des cellules épithélioïdes.

L'aboutissant terminal est l'épaississement fibreux de la trame conjonctivo-vasculaire. Toutes ces lésions tendent en effet vers l'évolution scléreuse. En dehors des îlots, le processus réactionnel se manifeste encore le long des capillaires acineux et à la périphérie des canaux excréteurs.

Par contre, il est exceptionnel que le bacille de Koch détermine au niveau du pancréas de véritables follicules. La cellule géante et la dégénérescence caséeuse font presque toujours défaut, et nous pensons que la caséification d'un segment de la coupe doit toujours faire songer à la présence possible d'un ganglion interlobulaire envahi par le processus tuberculeux.

Comme conclusion de cette étude, pour marquer l'individualité de la tuberculose du pancréas parmi les réactions que présentent les différents parenchymes vis-à-vis du bacille de Koch, il nous a paru intéressant de reprendre, au point de vue expérimental, un parallèle que MM. Gilbert et Weil avaient jadis tracé chez l'homme en opposant l'une à l'autre la tuberculose du pancréas et la tuberculose du foie (n° 42).

Nous avons reconnu que, dans toutes les variétés d'hépatites tuberculeuses, il existait une pancréatite chronique interstitielle. Bien que la forme congestive se rencontre dans les deux organes, les dégénérescences et en particulier la stéatose appartiennent essentiellement au parenchyme hépatique. Nous retrouvons la même opposition en ce qui concerne les lésions spécifiques et l'une de nos expériences résume schématiquement ces données : « Après inoculation

du bacille de Koch en plein tissu pancréatique, la glande est envahie par le tissu scléreux et, deux mois plus tard, on n'y retrouve aucune trace de bacilles; par contre, le foie est stéatosé, des cellules épithélioïdes et des follicules se sont constitués au voisinage de l'espace porte et, à ce niveau, la présence du bacille de Koch est vérifiable par le Ziehl. »

Les complications pancréatiques de l'ulcus duodénal. (N° 32).

Sous ce titre, nous avons étudié, avec M. Klippel, un syndrome d'origine ulcéreuse ou cicatricielle que l'on voit survenir dans les ulcères anciens, bas situés, de la deuxième portion du duodénum. Les éléments de ce syndrome sont essentiellement représentés par l'hémorragie de l'artère pancréatico-duodénale, les pancréatites aiguës ou scléreuses, accessoirement l'ictère.

Nous n'envisagerons pour l'instant que la pancréatite. Il s'agit presque toujours d'une pancréatite par contiguïté, interlobulaire et interacineuse. La réaction inflammatoire du pancréas est la conséquence immédiate du processus cicatriciel qui tend à conjurer la marche envahissante du foyer de nécrose.

Cependant, l'ulcère du duodénum peut s'ouvrir directement dans le parenchyme glandulaire et creuser dans la profondeur sans la moindre interposition de tissu conjonctif. Quelquefois même il constitue une nouvelle voie d'excrétion pour le suc pancréatique. Ces faits ne représentent à vrai dire que des exceptions en regard de la pancréatite scléreuse et de la péripancréatite.

Lorsque la prolifération conjonctive prédomine en avant de la glande, celle-ci devient perceptible au palper et l'on

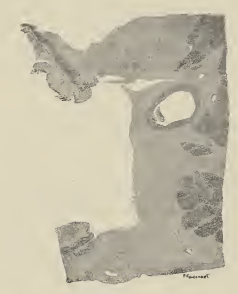


Fig. 3. — Ulcère calleux de la deuxième portion du duodénum, adhérant par sa base au pancréas sclérosé (Obj. 2; occul. o. Stiass.)

peut, comme dans une observation de M. Tuffier, discuter le diagnostic de cancer du corps du pancréas.

Au contraire, lorsque l'induration fibreuse s'est développée en arrière de la tête, le cholédoque se trouve comprimé et le diagnostic de l'ictère chronique est mis en discussion (voir étude clinique : les pancréatites avec ictère).

Nous avons mentionné tous ces faits sans exagérer leur fréquence. Juillard en a réuni dans sa thèse une quarantaine d'observations.

Les pancréatites dans les affections du foie.

(Nos 10, 14, 25, 26, 29).

Dans la PREMIÈRE PARTIE de notre thèse inaugurale, nous nous sommes attaché à montrer que la plupart des affections



Fig. 4. — Le pancréas dans la cirrhose veineuse. Obj. 6; ocul. 2. Stiassnie. Congestion et inflammation parallèles des vaisseaux capillaires. Réaction inflammatoire inter et intra-acineuse. Fragmentation des acini.

du pancréas ne constituaient point de véritables entités morbides et que *leurs principaux symptômes devaient être recherchés au cours des grands syndromes hépatiques.*

Pour dépister la pancréatite de l'ictère chronique, du diabète, des cirrhoses veineuses, nous avons fait appel aux divers procédés d'exploration que nous fournit la physiolo-

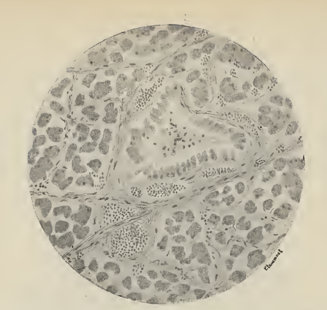


Fig. 5. — Le pancréas dans les cirrhoses veineuses. Obj. 6, ocul. 2. Stiassnie. Vascularisation d'un canal excréteur. Distribution parallèle de la congestion et de la sclérose inter et intra-acineuse.



Fig. 6. — Le pancréas dans la cirrhose veineuse. Obj. 6 ; ocul. 2. Stiassnie. Sclérose adulte d'origine périvasculaire. Fragmentation considérable des acini (sclérose inter et intra-acineuse). Hyperplasie de certains éléments au sein de la nappe conjonctive.

gie clinique et nous avons discuté dans quelle mesure les suppléances glandulaires, en particulier la suppléance du foie, pouvaient dissimuler les signes inconstants du déficit pancréatique.

La DEUXIÈME PARTIE de notre thèse est réservée à *l'histo-*



Fig. 7. — Le pancréas dans la cirrhose veineuse. Obj. 6 ; ocul. 2. Stiassnie. Sclérose adulte inter et intralobulaire d'origine péri-artérielle et périveineuse.

logie du pancréas dans les différentes affections du foie. Successivement, nous passons en revue les cirrhoses veineuses, l'asystolie hépatique, la lithiase biliaire, les cirrhoses biliaires et nous rapportons maints exemples personnels d'hépato-pancréatites. Nous en mentionnons encore dans la tuberculose du foie, la syphilis hépatique, l'adéno-

cancer avec cirrhose, l'ictère grave, la dysenterie avec abcès du foie, les hépatites toxi-infectieuses.

Un fait ressort de nos descriptions, c'est l'importance des *lésions capillaires,* que l'on observe au niveau du pancréas hépatique. Cette notion est bien en accord avec les données

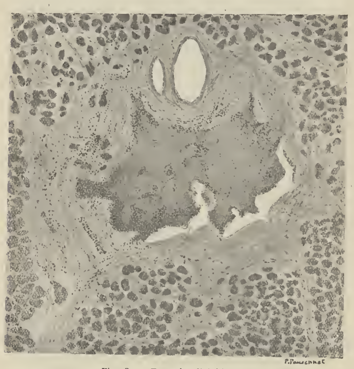


Fig. 8. — Pancréas diabétique.
Un canal excréteur obstrué par les éléments inflammatoires. La sclérose, qui rayonne à sa périphérie, est inter et intra-acineuse.

de l'histologie qui, à l'état normal, nous révèle la riche vascularisation de la glande.

La pancréatite scléreuse, dont la fréquence dans les affections du foie apparaît actuellement hors de doute, est

presque toujours interstitielle, inter et intra-acineuse. Le tissu conjonctif néoformé suit les vaisseaux capillaires, habituellement congestionnés, et ce caractère est des plus manifestes au cours de la cirrhose veineuse.

Il est exceptionnel que la sclérose affecte une topographie purement interlobulaire et rayonne autour des canaux excréteurs sans pénétrer à l'intérieur des éléments parenchymateux. Cette particularité, que l'on attribuait jadis au pancréas de la cirrhose biliaire ou encore au pancréas diabétique, nous a paru fort inconstante. Presque toujours la cirrhose des gros canaux excréteurs coexiste avec des altérations plus diffuses et, dans le diabète notamment, la sclérose des îlots de Langerhans, de même que les lésions acineuses, viennent témoigner de la pancréatite scléreuse diffuse, de la capillarite.

Dès lors, la pancréatite au cours des affections du foie nous apparaît comme la réaction conjonctive, suivant le réseau capillaire, d'un organe dont la circulation est ralentie, par là même prédisposée aux infections d'origine sanguine ou intestinale : suivant les cas, les lésions vasculaires ou canaliculaires prédominent, et leur prédominance permet peut-être d'opposer l'une à l'autre la sclérose périveineuse du pancréas dans la cirrhose alcoolique et la sclérose canaliculaire du diabète. Dans les deux variétés, on retrouve néanmoins la signature des troubles circulatoires sous la forme de la cirrhose inter et intra-acineuse.

Nous confirmons ces données anatomo-cliniques dans la TROISIÈME PARTIE de notre travail, qui est consacrée à l'*histogenèse et à la pathogénie des hépato-pancréatites*.

En pratiquant sur huit animaux la ligature incomplète de

la veine porte ou la ligature de la veine splénique à sa terminaison, nous avons réalisé dans un délai variable, entre deux et dix mois, les différentes étapes de la pancréatite fibreuse, depuis la simple réaction embryonnaire jusqu'à l'atrophie scléro-lipomateuse de la glande (nº 10).

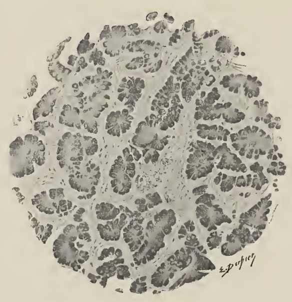


Fig. 9. — Sclérose expérimentale du pancréas, deux mois après une ligature incomplète de la veine porte.
Ocul. 2. Objectif 8. Stiassnie.

Congestion capillaire; sclérose intra-lobulaire et intra-acineuse. — Fragmentation des acini; dégénérescence granuleuse du cytoplasme, multiplication des noyaux vacuolaires.

Traitant de la sclérose consécutive à la stase veineuse, cette étude apporte une contribution à l'un des problèmes les plus controversés de l'anatomie pathologique générale, à la pathogénie des scléroses organiques.

Parallèlement, l'expérimentation nous a permis d'appré-

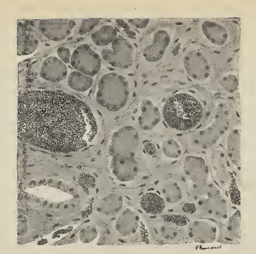


Fig. 10. — Sclérose du pancréas, dix mois après la ligature de la veine porte. Objectif 8. Ocul. 4. Stiassnie.

Congestion massive des veines ; épaississement fibreux de leurs parois, sclérose péri-veineuse et péri-capillaire. La dissociation des acini par le tissu scléreux contraste avec l'intégrité du cytoplasme et des noyaux.

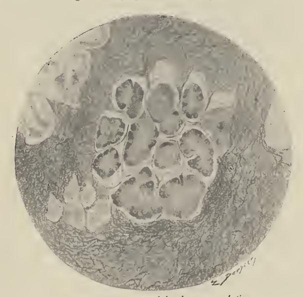


Fig. 11. — Première phase des altérations pancréatiques au cours de l'hypertension porte expérimentale.

Exsudat hémorragique et travées fibrineuses dissociant les acini. Fragmentation des cellules et dégénérescence granulo-graisseuse de leur cytoplasme.

cier la nature et le degré des lésions parenchymateuses dont l'analyse exacte est le plus souvent impossible sur les pièces humaines, en raison des phénomènes cadavériques. Nous avons comparé l'une à l'autre l'évolution des lésions aci-

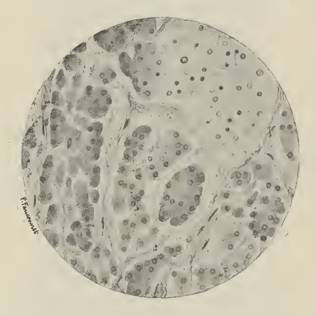


Fig. 12. — Pancréatite dans un cas d'adéno-cancer du foie avec cirrhose. Obj. 8, ocul. 2 Stiassnie.
Hyperplasie acineuse et langerhansienne. Transition de l'acinus à l'îlot. Sclérose interacineuse.

neuses et celle de la réaction interstitielle, depuis la dégénérescence granulo-graisseuse dans les altérations massives de la glande, jusqu'à la condensation granuleuse, qui est la règle dans les troubles circulatoires plus discrets.

Bien entendu, nous ne saurions prétendre qu'au cours des affections du foie la stase veineuse représente la cause exclusive de la pancréatite. S'il est vrai qu'en favorisant la dys-

trophie cellulaire, l'hypertension portale provoque à longue échéance la réaction cicatricielle, elle constitue aussi un point d'appel pour les infections secondaires. Les toxi-infections interviennent dans une large mesure et il n'est pas douteux que des poisons comme l'alcool ou les toxines tuberculeuses peuvent altérer simultanément les différentes glandes digestives.

Ayant envisagé la pathogénie des hépato-pancréatites, nous rapprochons dans un dernier chapitre les *réactions des deux glandes vis-à-vis des agents pathogènes* et nous discutons dans quelle mesure elles sont comparables. Successivement, nous mettons en parallèle les modifications de leur trame interstitielle, leurs dégénérescences, leurs hyperplasies et nous observons que, dans les deux organes, l'hyperplasie parenchymateuse marche de pair avec l'hyperplasie conjonctive, suivant les lois générales de l'histogenèse. L'hypertrophie langerhansienne se rattache à ces lois et l'étude du pancréas dans la syphilis, la tuberculose, le diabète, a pu nous convaincre de sa fréquence. Elle apporte d'excellents arguments en faveur de la théorie de M. Laguesse, le passage de l'acinus à l'îlot semblant participer aux réactions cellulaires, dont nous avons signalé tout l'intérêt pathogénique.

Cependant, tandis que la sclérose et les hyperplasies indiquent une réaction de défense du pancréas et du foie vis-à-vis des agents pathogènes, inversement, la dégénérescence des deux parenchymes et leurs produits de désintégration cellulaire provoquent dans l'organisme l'apparition d'une propriété nouvelle visant à leur destruction. Grâce à la méthode de Bordet et Gengou, nous avons essayé de dépister dans le sérum de nos animaux l'indice d'un anticorps pancréato-

toxique (n° 28). Cet anticorps n'est point étroitement spécifique, puisqu'il est dirigé contre le pancréas et le foie. Nous voyons par là-même que la dégénérescence du pancréas est susceptible de retentir sur le parenchyme hépatique et cette notion vient compléter nos recherches expérimentales sur le rôle de l'hypertension porte, montrant une fois de plus les connexions réciproques des deux organes que nous avons réunis dans une même description nosologique.

Pathogénie de l'infarctus hémorragique du pancréas. (N^os **11, 29, 57**).

Une observation de pancréatite hémorragique avec thrombose de la veine splénique et cirrhose du foie a été le point

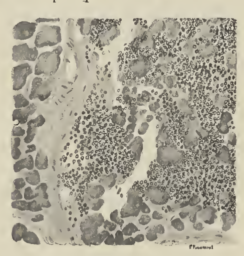


Fig. 13. — Hémorragie pancréatique expérimentale après injection intra-hépatique de collargol.

Objectif 6. Ocul. 2. Stiassnie.

L'hémorragie dilacère les acini qui sont en dégénérescence granulo-graisseuse.

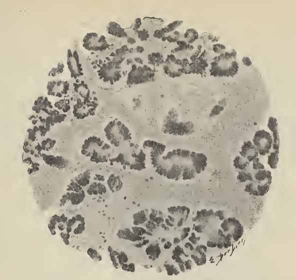


Fig 14. — Lésions cellulaires dans la pancréatite hémorragique expérimentale.
Immersion 1/18. Ocul. o. Stiassnie.
Fragmentation des acini, basophilie massive, dégénérescence granulo-graisseuse. Multiplication des noyaux.

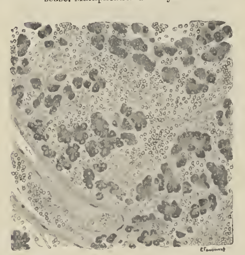


Fig. 15. — Hémorragie pancréatique expérimentale, après injection intra-hépatique de nucléinate de soude.
Obj. 6. Ocul. 4. Stiassnie.
Rupture vasculaire, dissociation des acini ; dégénérescence vacuolaire de leurs noyaux.

de départ de nos recherches cliniques et expérimentales sur la pathogénie de l'infarctus du pancréas par thrombophlébite.

Dans la statistique que rapporte notre thèse, nous mettons tout spécialement en lumière les *antécédents hépatiques* de la pancréatite hémorragique et nous montrons que

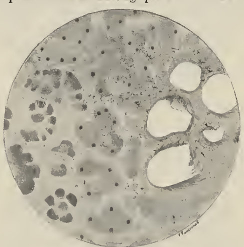


Fig. 16. — Lésions cellulaires dans la stéato-nécrose expérimentale. Immersion 1/18. Ocul. o. Stiassnie.

De gauche à droite, on observe : la dégénérescence graisseuse et la fragmentation des acini ; la condensation granuleuse avec noyaux basophiles ; la nécrose et la stéatose.

la lithiase biliaire, l'alcoolisme et l'obésité, autrement dit la cirrhose et la stéatose du foie, interviennent dans les deux tiers des observations. On comprend dès lors que la pancréatite hémorragique ne constitue point toujours un accident isolé, qu'elle coexiste fréquemment avec des troubles circulatoires dans le domaine de la veine porte, hyperémie des organes digestifs, hématémèses et mélœna, qu'elle évolue enfin de pair avec les thromboses veineuses, en par-

ticulier avec la thrombose de la veine splénique. Constitué à la faveur de l'hypertension porte par une thrombo-phlébite des gros rameaux vasculaires, l'infarctus du pancréas rappelle l'hématémèse foudroyante des alcooliques ou encore l'infarctus hémorragique de l'intestin que l'on observe à la première phase de la cirrhose veineuse hypertrophique.

Il est d'ailleurs très vraisemblable qu'en dehors des affections du foie l'infarctus pancréatique, la spléno-phlébite de Rommelœre, l'infarctus intestinal puissent représenter autant de forme partielles, localisées des thromboses-porte oblitérantes.

Aux arguments empruntés à la clinique viennent s'adjoindre les *données expérimentales* que nous avons établies avec M. Gilbert (nº 11). L'injection intra-hépatique de différents agents toxiques ou infectieux nous a permis de reproduire les différentes phases de l'hémorragie pancréatique, depuis la congestion capillaire et l'apoplexie des îlots de Langerhans jusqu'à l'infarctus glandulaire accompagné de stéato-nécrose. Cependant, la simple ligature de la veine porte ne suffit point à réaliser cette dernière altération (seize expériences sur le chien). Comme nous l'avons montré, il est nécessaire de faire intervenir un autre facteur, à savoir une intoxication surajoutée. Nous pensons qu'en clinique l'oblitération scléreuse des canaux du pancréas réalise ce facteur et favorise l'auto-digestion de la glande lorsque la circulation a été préalablement ralentie par la thrombophlébite ; la stéato-nécrose résulte secondairement de la diffusion de la stéapsine à la surface du péritoine.

L'HÉMOLYSE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Dans une série de recherches poursuivies avec M. Gilbert, nous avons envisagé la pathogénie d'un certain nombre d'ictères polycholiques, pour lesquels nous avons proposé la dénomination d'*ictères par hyperhémolyse.*

L'ictère par hyperhémolyse n'est point nécessairement un ctère par fragilité globulaire ou par hémolysinémie. Il ne trouve point son critérium dans l'épreuve de Hamburger ou dans la constatation des substances hémolysantes que peut renfermer le sang circulant. Il peut évoluer en l'absence de tout symptôme hématologique. D'une signification très générale, il exprime une destruction exagérée de globules rouges, ayant pour corollaire une élaboration excessive de bilirubine et, à ce titre, il ne fait que traduire la simple exagération d'un processus normal.

Nous pensons qu'il existe des ictères par hyperhémolyse sans fragilité globulaire aux solutions hypotoniques de même qu'il existe des ictères avec fragilité ou avec hémolysinémie. Tous ces faits se rattachent étroitement les uns aux autres, l'ictère hémolytique par fragilité globulaire et l'ictère hémolysinique ne constituant que des variantes d'un même état morbide. Si l'on voulait formuler un signe pathognomonique de l'hyperhémolyse, ce n'est point dans l'hématologie qu'il faudrait le chercher, c'est plutôt dans l'observation clinique. Ce caractère fondamental ne serait

autre que la *polycholie*, qui se révèle sous les traits d'un ictère acholurique accompagné de surcoloration des matières. Tel est, selon nous, le véritable critérium de la destruction exagérée des hématies : ictère polycholique et ictère par hyperhémolyse sont pour ainsi dire synonymes et ce serait faire table rase de l'observation des faits qu'entreprendre un démembrement dans le grand groupe de ces ictères, en se fondant sur tel ou tel stigmate fourni par l'examen du sang.

1° L'ÉPREUVE DE HAMBURGER NE CONSTITUE POINT LE CRITÉRIUM DE L'HÉMOLYSE

L'expérimentation et la clinique s'accordent à en fournir la preuve.

Données expérimentales. L'intoxication par la toluylène-diamine.

Expériences in vivo. — Le plus typique des poisons hémolysants, celui qui permet presque à coup sûr de réaliser un ictère expérimental, est sans contredit la toluylène-diamine, utilisée par un très grand nombre d'observateurs depuis les expériences classiques de Stadelmann et d'Afanasiew.

C'est à ce poison que MM. Widal, Abrami et Brulé ont eu recours en 1908, pour étayer la conception nouvelle de « l'ictère hémolytique par fragilité globulaire ». On sait qu'en pratiquant sur le chien des injections intrapéritonéales de toluylène-diamine, ces auteurs ont obtenu parallèlement d'une part de l'ictère, d'autre part une diminution

considérable de la résistance des hématies lors de l'épreuve de Hamburger.

Il nous a paru intéressant de rechercher s'il existait entre ces deux phénomènes un rapport chronologique et, en particulier, si la fragilité des globules rouges se révélait dans le sang circulant avant que la cholémie fasse son apparition (n°s 19, 20, 21).

Dans ce but, nous avons recueilli le sang de nos animaux à intervalles très rapprochés, durant les heures qui ont suivi l'injection intrapéritonéale du toxique. Nous avons reconnu que les injections de toluylène-diamine n'entraînaient tout d'abord aucune modification du sang. C'est seulement au bout d'un certain nombre d'heures que l'on voit poindre une cholémie qui, d'abord légère, s'accentue dans la suite brusquement. C'est alors qu'apparaît la fragilité des globules. Cette fragilité n'a qu'une durée éphémère; bientôt elle fait place au retour à l'état normal ou à une hyperrésistance plus ou moins passagère. Cependant, la cholémie se poursuit pendant quelques jours encore, puis elle s'atténue, s'efface et disparaît.

La position de la fragilité globulaire dans le complexus hématologique semble toujours pareille; elle ne se manifeste pas avant la cholémie, elle ne précède pas la cholémie, *mais apparaît au début de la cholémie avec un réel retard sur elle;* le sérum se teinte modérément, tandis que la résistance des hématies reste normale, puis, en même temps que la coloration du sérum s'accentue, la fragilité se montre.

La fragilité globulaire ne représente donc pas le phénomène hématologique initial de l'intoxication par la toluylène-diamine. Cette qualité appartient à la cholémie.

Nous reviendrons dans le chapitre de la biligénie sur le

mécanisme de l'ictère diaminique. Nul doute qu'il ne soit complexe et ne dépende à la fois d'une hyperhémolyse et d'une action élective exercée par le poison sur le parenchyme hépatique. Retenons pour l'instant que *le processus hémolytique de la toluylène n'a point pour criterium la fragilité globulaire et que, dans une première phase de son évolution, la cholémie représente son unique témoin.*

Expériences in vitro. — L'épreuve de Hamburger n'est pas un critérium et la toluylène-diamine nous en fournit encore un exemple lorsque nous éprouvons son action sur les hématies non plus *in vivo*, mais *in vitro*, en plaçant à son contact des globules rouges de chien en solution isotonique.

C'est là une expérience que nous avons effectuée à maintes reprises avec M. Henri Bénard et qui a été contestée par MM. Widal, Abrami et Brulé.

Nous mettons des globules de chien déplasmatisés dans une solution isotonique de toluylène à 1/500 ou 1/200, solution particulièrement concentrée lorsqu'on la compare aux doses que l'on injecte communément à l'animal : on sait que sur un chien dont la masse totale de sang peut être évaluée à 500 ou 600 gr., il suffit d'injecter 0 gr. 50 de toluylène-diamine pour obtenir une hémolyse et un ictère intense : en pareil cas, les globules rouges sont au contact d'une solution de toluylène, non pas à 1/200, mais à 1/1000 ou 1/1200.

Or, en dépit de cette différence considérable de concentration, nous n'observons point de variations dans la résistance des hématies lorsque, 24 heures plus tard, nous soumettons à l'épreuve de Hamburger les globules rouges imprégnés *in vitro* de toluylène-diamine.

La résistance de ces globules est la même que celle des

hématies témoins qui ont été conservées *le même laps de temps* dans l'eau physiologique.

Devons-nous conclure de cette expérience que la toluylène-diamine est restée sans action sur les hématies ?

On aurait tendance à l'admettre si l'on considérait l'épreuve de Hamburger comme le critérium de l'hyperhémolyse. La toluylène-diamine, même aux doses considérables de 1/200, ne donne point de fragilité aux solutions hypotoniques. Cependant, si l'on place ces globules de résistance en apparence normale au contact d'un extrait splénique de chien, on constate que les hématies imprégnées de toluylène sont plus facilement destructibles que les globules témoins (nº 44).

En résumé, vis-à-vis de l'eau chlorurée, les hématies intoxiquées conservent leur résistance physiologique ; vis-à-vis de l'extrait splénique, elles offrent au contraire une résistance amoindrie. C'est là un fait qui infirme à nouveau l'épreuve de Hamburger, et l'on conçoit tout l'intérêt de cette *dissociation de la fragilité* qui nous permettra d'envisager, lors d'un paragraphe ultérieur, le rôle de la rate dans la genèse de l'hyperhémolyse.

Données cliniques. La résistance globulaire dans les ictères acholuriques.

(nos 35, 43).

Nous avons eu l'occasion de mesurer la résistance des hématies aux solutions hypochlorurées dans différentes variétés d'ictères polycholiques et nos recherches ont tout particulièrement porté sur le groupe des ictères acholuriques, dont MM. Gilbert, Castaigne et Lereboullet ont donné la description voici près de 15 ans.

On sait qu'envisagés au point de vue de l'intensité de la cholémie, les ictères acholuriques simples constituent une maladie à laquelle on peut reconnaître deux degrés : au premier, c'est la *cholémie simple familiale* avec son ictère léger et fruste, au second, c'est l'*ictère chronique simple* qui comprend des sujets atteints d'une jaunisse plus accusée. L'ictère chronique simple comporte presque toujours des modifications de la rate et du foie et, le plus souvent, se présente sous une forme splénomégalique ou hépato-splénomégalique.

Il n'est pas douteux aujourd'hui que les intéressantes recherches hématologiques de M. Chauffard sur « l'ictère congénital hémolytique » ne se soient tout spécialement appliquées à la forme splénomégalique de l'ictère chronique simple. Dans cette forme des ictères acholuriques, il existe habituellement une diminution de la résistance des hématies à l'épreuve de Hamburger *et l'on peut dire, dans la majorité des cas, que l'ictère chronique simple splénomégalique est un ictère avec fragilité globulaire.*

Faut-il aller plus loin et devons-nous conclure que cette fragilité globulaire aux solutions hypotoniques représente le « fait primitif et la condition pathogénique essentielle de la maladie » ? Devons-nous, en nous laissant guider par l'épreuve de Hamburger, rejeter du cadre de l'hémolyse les autres modalités des ictères acholuriques, et opposer à une maladie nouvelle l'*ictère hémolytique*, les faits anciens d'*ictère par polycholie* où la résistance des globules rouges ne semble point modifiée?

Il ne nous a point paru que cette conclusion fût légitime. Déjà, l'observation clinique, montrant des cas nom-

breux de transition entre le cholémie familiale et l'ictère hémolytique, avait semblé contraire à tout démembrement des ictères acholuriques (Gilbert et Lereboullet, Cade et Chalier).Nous nous sommes attaché à montrer qu'une semblable scission ne se justifiait pas davantage de par l'hématologie.

Nous ne rapporterons ici que trois exemples (n° 35), empruntés tous les trois à l'étude de l'ictère chronique splénomégalique. Ils contribuent différemment à établir que cet ictère n'a point comme caractère fondamental la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques.

Premier exemple. — (Observé avec M. Henri Bénard).— Dans une même famille, la mère et la fille sont toutes deux atteintes d'ictère chronique splénomégalique, mais alors que la mère offre de la fragilité globulaire, la fille n'en offre point et même présente une légère augmentation de la résistance des hématies.

a) Mme X..., âgée de 38 ans, est atteinte d'ictère depuis les premières années de sa vie. Sa cholémie répond à 1/3600 de bilirubine. Sa rate, énorme, a une longueur de 21 centimètres ; son foie est légèrement hypertrophié ; ses hématies, examinées à plusieurs reprises, se sont toujours montrées fragiles. Résistance globulaire : $H^1 = 60$; $H^2 = 54\text{-}52$; $H^3 = 46\text{-}44$.

b) Mlle X..., âgée de 16 ans, est atteinte d'ictère splénomégalique depuis sa naissance ; toutefois, le syndrome morbide est beaucoup moins accusé chez elle que chez sa mère : Cholémie : 1/6600 de bilirubine ; rate débordant légèrement le gril costal et atteignant 11 cent. de longueur ; foie peu augmenté de volume. Chez cette malade, l'hémolyse débute à 42.

Deuxième exemple. — Chez un même sujet, l'ictère

chronique splénomégalique peut évoluer sans fragilité globulaire habituelle, ou ne présenter de la fragilité que par intermittences.

M[lle] X..., âgée de 19 ans,est atteinte d'ictère chronique splénomégalique depuis deux ans, à la suite d'un accouchement. Sa cholémie atteint 1/9000. Sa rate, énorme, offre une longueur de 20 centimètres. Son foie est de dimensions normales, plutôt petit; sa résistance globulaire physiologique : $H^1 = 50$; $H^3 = 46$; $H^3 = 38$.

Par intervalles et à trois reprises, sous nos yeux, M[lle] X... a présenté des crises splénalgiques, accompagnées pendant quelques jours d'un ictère plus marqué et d'une diminution de la résistance des hématies. C'est ainsi qu'au cours de l'une des crises la cholémie était de 1/5000 et la fragilité globulaire de $H_1 = 58$; $H^2 = 52$; $H^3 = 40$. Quelques jours après, elle répondait à $H^1 = 54$. Un peu plus tard, la résistance redevenait normale.

Troisième exemple. — Le type extrême de l'hémolyse ictérigène ne s'accompagne point nécessairement de fragilité globulaire. Dans le service de M. Gilbert, nous en avons observé un exemple des plus démonstratifs qui rentre encore dans le cadre de l'ictère chronique splénomégalique.

Sous les traits d'une anémie pernicieuse avec ictère, notre malade présentait 1.200.000 globules rouges ; sa cholémie atteignait 1/3000; son sang renfermait 30 o/o d'hématies granuleuses, et cependant la résistance globulaire était absolument normale ; il n'existait point d'hémolysinémie.

Nous ne multiplierons pas les exemples, renvoyant le lecteur à la statistique que M. Gilbert a publiée dans l'une de ses cliniques et qui repose sur 14 cas d'ictère chronique simple et sur 26 observations de cholémie familiale.

Par cet ensemble de faits, il nous paraît suffisamment

établi que la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques ne constitue point le signe pathognomonique de l'hyperhémolyse. « La fragilité globulaire n'est qu'un témoin, précieux mais infidèle », écrivions-nous en juillet 1910, et c'est également l'opinion de MM. Guillain et Troisier qui, rappelant nos recherches sur l'indépendance de la cholémie et de la fragilité globulaire, concluent en ces termes : « Il existe des états hémolytiques avec ictère, anémie ou hémoglobinurie qui ne peuvent donner leur preuve (1). »

2° LA FONCTION ÉRYTHROLYTIQUE DE LA RATE. LES HÉMOLYSINES SPLÉNIQUES

L'inconstance de la fragilité globulaire et des hémolysines dans le sang circulant devait nous conduire à rechercher au niveau des divers parenchymes la raison d'être de l'hyperhémolyse. C'est vers l'étude de la fonction érythrolytique de la rate que nos recherches se sont orientées tout d'abord, mettant à profit les méthodes biologiques que les travaux récents sur les anticorps et les phénomènes d'immunité avaient vulgarisées.

Données histologiques. L'intoxication par la toluylènediamine. Histologie et Physiologie pathologique. (N° 22).

Jusqu'à ces dernières années, on avait supposé que la fonction érythrolytique de la rate se bornait à une simple intervention cellulaire d'ordre macrophagique. Cette hypo-

(1) Guillain et Troisier, *Congrès de Médecine de Lyon*, octobre 1911.

thèse, que Gabbi et Hunter, Banti et l'Ecole Italienne avaient jadis brillamment défendue, venait d'être rajeunie au double point de vue de la clinique et de l'expérimentation par M. Gauckler. C'est à sa faveur que M. Chauffard avait pu incriminer le rôle de la rate à l'origine des ictères hémolytiques, en se demandant si ce n'était point dans le riche réseau capillaire de la pulpe splénique « que venait mourir et se désintégrer le globule rouge malade ». Jusqu'alors, on n'avait point parlé d'hémolysines, si bien que, suivant la conception précédente, la « spléno-hémolyse » se résumait en une intervention du macrophage, secondaire en date à la fragilisation des hématies. L'épreuve de Hamburger donnait le critérium de cette fragilité.



Cependant, l'expérimentation ne tarda pas à nous convaincre que le processus de l'hématolyse pouvait se manifester dans la pulpe splénique et dans la moelle osseuse avant que la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques apparaisse dans le sang circulant, bien avant que les macrophages entrent en scène pour déblayer les granulations hémoglobiniques et les stromas globulaires.

En nous révélant la dissolution extra-cellulaire des hématies qui aboutit à la formation de granulations hémoglobiniques, disséminées au niveau des cordons, en nous montrant que l'apparition des macrophages constituait, somme toute, un phénomène tardif, l'*examen histologique de la rate* au cours de l'intoxication diaminique nous permit d'invoquer à l'origine de l'érythrolyse de véritables *substances hémolysantes*.

Depuis lors, nous en avons fourni *in vivo* la preuve expérimentale.

Données biologiques. Les hémolysines spléniques.

Dans nos premières expériences, effectuées au cours de l'intoxication par la toluylène-diamine, nous mettions au contact de la pulpe de rate les propres globules rouges de l'animal intoxiqué.

Nous avons observé ainsi que *l'auto-hémolyse splénique s'effectuait d'une façon beaucoup plus intense que dans les conditions physiologiques* (mars 1911) (nº 31).



Cette donnée fut immédiatement confirmée par M. Nolf qui, parallèlement à nos recherches, avait poursuivi une étude analogue au cours de l'intoxication par le venin de cobra (avril 1911). On sait que, dans la suite, au Congrès de Lyon d'octobre 1911, le même auteur est venu longuement exposer le résultat de ses recherches sur les propriétés hémolysantes de l'extrait de rate du chien à l'état physiologique. Au même congrès, M. Jean Troisier a également fait connaître que la pulpe splénique du rat était douée de propriétés auto-hémolytiques.

Depuis ces différentes communications, nous avons préparé, avec M. Bénard, un très grand nombre d'extraits spléniques de chien et nous avons vérifié leur pouvoir autohémolysant d'une façon constante, à l'état normal comme au cours de l'intoxication diaminique (1) (nᵒˢ 41-44).

M. O. Weill a également obtenu des résultats positifs dans presque toutes ses expériences; par contre, MM. Widal, Abrami et Brulé, MM. Iscovesco et Zacchiri, MM. Foix et Salin ont abouti à des conclusions entièrement opposées. En raison de ces contradictions, nous avons été obligé de

(1) Inversement, nous avons obtenu des résultats négatifs avec des rates humaines et des rates de mouton et de porc.

préciser à différentes reprises tel ou tel détail de technique, et aujourd'hui encore nous croyons qu'il n'est pas sans intérêt de rappeler très brièvement les principales causes d'erreur qui peuvent intervenir dans cette étude.

Tout d'abord, nous avons reconnu avec M. Nolf qu'il était nécessaire de pratiquer des dilutions variables de l'extrait splénique. La méthode des dilutions successives est rendue nécessaire par ce fait que les extraits spléniques n'agissent pas toujours en solutions concentrées; d'autre part, tout en permettant de tomber sur la dilution convenable, elle offre cet autre avantage de fixer jusqu'à quelles dilutions extrêmes se poursuit la gamme de l'hémolyse (n° 41).

Mais il ne suffit pas de faire varier la concentration des extraits; il est également nécessaire d'employer pour chacune des dilutions des quantités variables d'hématies. Un extrait splénique, franchement hémolytique vis-à-vis d'une quantité déterminée de globules rouges, peut devenir totalement inactif lorsqu'on emploie une proportion plus grande de globules (n° 46).

MM. Widal, Abrami et Brulé nous ont objecté que l'extrait splénique fraîchement préparé n'exerçait aucune action sur les hématies correspondantes, mais que, « par le vieillissement, il était susceptible d'acquérir un pouvoir hémolytique, irrégulier d'ailleurs et très inconstant ». Nous avons montré que l'on ne pouvait incriminer dans nos expériences la septicité du milieu; nos extraits, même après conservation à la glacière, ne présentaient ni réaction acide ni réaction alcaline (n° 47). D'autre part, nous avons eu à maintes reprises l'occasion d'examiner des extraits fraîchement préparés et, comme le montre le tableau de l'une de nos expériences (n° 48), nous avons pu les éprouver une heure après

la mort de l'animal, temps nécessaire à leur préparation. Ces extraits n'en étaient pas moins manifestement actifs vis-à-vis des globules de chien ; par contre, ils étaient dépourvus de toute influence sur des hématies humaines et sur des hématies de mouton, ces dernières âgées de 48 heures. Cette expérience le démontre amplement : on ne saurait incriminer ici des phénomènes de vieillissement ou d'autolyse secondaire.

Nous n'insisterons pas davantage sur les étapes de cette discussion qui vient d'entrer tout récemment dans une phase nouvelle. MM. Foix et Salin ont repris leurs premières expériences sous la direction de M. Achard ; ils ont éprouvé un grand nombre d'extraits spléniques et ils ont reconnu avec nous une *question de fait*, c'est que l'extrait splénique du chien hémolyse les globules rouges du même animal et que cette action hémolysante n'est pas subordonnée à une septicité secondaire du milieu (*C. R. Soc. Biolog.*, 6 décembre 1912).

Le fait reconnu, il est maintenant possible de discuter sur *sa nature intime* (nº 52).

La substance hémolysante que renferme l'extrait est-elle spécifique? On pourrait le supposer chez le chien, étant donné que le suc splénique de cet animal reste inactif vis-à-vis des globules de lapin, de mouton ou même encore des globules humains. D'après M. Nolf, le suc de rate serait également sans action sur les globules de porc, de cheval et de bœuf. Cependant, nous avons reconnu, dès nos premières recherches, que l'extrait splénique du chien hémolysait très faiblement les globules du cobaye, alors qu'inversement la rate du cobaye exerce une action hétérolysante

sur les globules de chien. Pour expliquer cette spécificité apparente, MM. Achard, Foix et Salin se sont demandé si les globules de chien ne présentaient point une fragilité particulière. L'hypothèse est plausible, mais, de toute façon, absence de spécificité ne saurait nous surprendre; elle ne constitue pas un fait isolé et, dans l'étude de l'hématolyse, on est de plus en plus obligé d'en rabattre sur la notion de spécificité absolue Les expériences de MM. Frouin, de MM. Mayer et Schœffer ne laissent aucun doute à cet égard.

Quelle est la nature de la substance hémolysante que l'on retrouve dans l'extrait splénique? Il semble difficile, à l'heure actuelle, de se prononcer sur ce point. MM. Achard, Foix et Salin pensent qu'il s'agit de lipoïdes. Nous avons vérifié que cette substance résistait au chauffage à 56 degrés durant trois quarts d'heure, mais qu'une température de plus en plus élevée modifiait progressivement son pouvoir hémolysant. Nous avons étudié en détail cette influence du chauffage et les phénomènes que l'on observe après addition du sérum de cobaye (n° 59).

Ces derniers caractères ne présentent d'ailleurs qu'un intérêt de second plan et ne préjugent en aucune façon de la dénomination que l'on doit accorder à la substance hémolysante contenue dans l'extrait. Jusqu'à présent, rien ne nous autorise à refuser à cette substance *le nom d'hémolysine*. Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne saurait donner de ce terme une définition strictement rigoureuse, ni opposer de façon catégorique « des hémolysines véritables » et « des hémolysines non véritables ». Il suffit, pour s'en convaincre, de parcourir la liste déjà longue des travaux où le terme d'hémolysine se trouve consacré.

On le trouve appliqué à des substances dénuées de toute spécificité ; c'est ainsi que l'on parle d'hémolysines des sérums naturels, qui presque toutes agissent sur plusieurs espèces globulaires.

D'autre part, lorsqu'on envisage l'influence du chauffage, on voit qu'elle ne constitue pas non plus un critérium. Qu'il s'agisse d'hémolysines bactériennes, parasitaires ou cancéreuses, nous ne retrouvons point nécessairement une même formule de résistance à la température ou d'inactivation, et ces données sont bien conformes aux expériences déjà anciennes de Buchner, montrant sous quelles influences minimes on peut voir varier dans l'étude de l'hématolyse le chiffre fatidique de 56 degrés.

Un fait ressort de toutes les discussions : *c'est que l'extrait splénique du chien possède des propriétés hémolysantes*. Bien qu'un fait expérimental ne permette point d'édifier à lui seul une théorie pathogénique, il nous a paru intéressant de rapprocher cette notion des données de l'histologie et de l'observation humaine, renforçant par là même le faisceau d'arguments qui plaident en faveur de la fonction érythrolytique de la rate.

3° APPLICATIONS CLINIQUES
PATHOGÉNIE DES ICTÈRES PAR HYPERHÉMOLYSE
(Nos 35, 37, 43).

Les expériences précédentes nous permettent de résumer dans ses grandes lignes le mécanisme de l'hémolyse à l'état normal et pathologique.

La destruction des hématies n'est point nécessairement l'effet d'une intervention directe des éléments cellulaires,

que pendant longtemps on a schématisée sous la forme d'un macrophage, englobant dans son protoplasma des globules rouges vieillis ou altérés. L'histologie est le plus souvent impuissante à donner la clef des phénomènes de l'hématolyse et c'est seulement par l'analyse biologique que l'on peut pénétrer leur nature véritable.

Il semble qu'en provoquant dans l'organisme une réaction de défense, les globules rouges dégénérés commandent leur propre destruction. Ils déterminent l'intervention d'un anticorps hématique, d'une sensibilisatrice qui est hémolysante. Cette sensibilisatrice se fixe sur les hématies, elle les fragilise, elle met en liberté leur hémoglobine.

Dans nos expériences, nous nous sommes attaché à montrer que les substances hémolysantes pouvaient être élaborées par le parenchyme de la rate. D'une façon générale, il convient, avec Metchnikoff, d'en chercher l'origine dans toute l'étendue du tissu hématopoiétique. Parler de l'hémolyse splénique, ce n'est pas exclure du cadre de l'hématolyse les ganglions, la moelle osseuse, les cellules de Kupfer du foie, les éléments endothéliaux de la plèvre et du péritoine, les macrophages du tissu conjonctif. Des suppléances peuvent toujours s'établir entre les différentes portions d'un même système hématopoiétique et nous avons longuement insisté sur ce point, en étudiant l'intoxication de la toluylènediamine après splénectomie (nº 22). « L'hémolyse générale, écrivions-nous en juillet 1910, découle de l'addition des différents effets hémolytiques, elle n'est que le témoin des hémolyses locales. »

C'est avec ces réserves qu'il convient d'employer le terme *d'hémolyse splénique*, pour interpréter la genèse de certains ictères polycholiques.

On sait que les ictères par hyperhémolyse peuvent être répartis en deux grandes classes, suivant les conditions étiologiques qui président à leur apparition.

Tantôt,ils se présentent avec la physionomie d'une maladie héréditaire ou familiale. Ce sont les faits que MM. Gilbert et Lereboullet ont désignés sous le nom d'*ictères acholuriques simples* et dont la forme extrême, l'ictère chronique splénomégalique, s'accompagne , ainsi que l'a montré M. Chauffard, d'une fragilité spéciale des globules rouges (*ictère congénital hémolytique*).

Tantôt, l'ictère polycholique apparaît comme un simple épisode, d'étiologie précise, de date relativement récente. La pneumonie, le paludisme, la syphilis figurent parmi ses causes; il s'agit d'*un ictère acholurique symptomatique*, ou encore d'un ictère *hémolytique* acquis (Widal, Abrami et Brulé), lorsque l'épreuve de Hamburger dénote au cours des poussées de jaunisse une diminution de la résistance des hématies.

Dans nos différentes publications, nous avons surtout envisagé la pathogénie des ictères acholuriques simples.

Ces ictères relèvent, selon nous, d'une *origine splénique* et, pour expliquer leur apparition, il n'est point nécessaire de faire intervenir une fragilité spéciale des hématies se révélant lors de l'épreuve de Hamburger. L'étude de l'intoxication diaminique nous a montré que la rate était susceptible de détruire une quantité anormale de globules rouges sans que la résistance de ces globules soit en rien modifiée et cette notion est bien en accord avec les faits observés en clinique (n[os] **31, 44**).

Nous pensons que l'on peut chercher l'origine des ictères

acholuriques dans les variations de l'hémolyse et de la biligénie normale, le premier degré de ces ictères, à savoir la cholémie familiale, se rattachant par des transitions insensibles à l'état physiologique. Dans notre hypothèse, à une exagération légère de l'auto-hémolyse splénique, correspond l'hyperbiligénie relativement faible de la cholémie familiale. L'ictère chronique simple relève d'un processus hémolytique plus accusé, dont on trouve la marque dans la fragilité globulaire et l'anémie qui appartiennent à ses formes extrêmes. Suivant cette interprétation, les ictères acholuriques ne font que traduire l'exagération à deux degrés de l'hémolyse physiologique : ils sont à la cholémie normale ce qu'est le diabète à la glycémie et, de même qu'il n'existe aucun point de séparation entre l'hyperglycémie du diabète le plus accusé et la glycémie que l'on observe à l'état physiologique, de même on ne retrouve aucune ligne de démarcation entre l'ictère chronique simple et la cholémie familiale, entre cette dernière et la cholémie physiologique.

Origine de la fragilité globulaire. — Précisant cette hypothèse, nous avons cherché à élucider l'origine de la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques qui se manifeste dans les formes extrêmes des ictères par hyperhémolyse. Nous nous sommes demandé si, loin de constituer le fait primitif et d'entraîner secondairement un hyperfonctionnement de la rate, cette fragilité spéciale n'était pas au contraire un effet transitoire, inconstant, de la splénopathie et, pour étayer les arguments cliniques qui plaident en faveur de cette conception, nous avons entrepris, avec M. Bénard, un certain nombre de recherches expérimentales,

En plaçant des globules rouges de chien au contact des substances hémolysantes que renferme le suc de rate correspondant, nous avons reconnu *que le parenchyme splénique pouvait sensibiliser les hématies sans mettre nécessairement en liberté leur matière colorante.*

Retirés de l'extrait et lavés à plusieurs reprises dans de l'eau chlorurée, ces globules rouges n'abandonnaient pas immédiatement leur hémoglobine. C'est seulement au bout d'un certain laps de temps que l'hémolyse se manifestait, aussi rapide et même plus intense que celle des globules témoins qui avaient continué à séjourner dans le suc de rate. Tout se passait, en somme, comme si les globules rouges avaient entraîné avec eux la substance hémolysante et laissé dans l'extrait la plus grande partie de la substance antagoniste.

Sur les globules lavés, qui avaient fixé la substance hémolysante, nous avons recherché si, durant le laps de temps qui précède l'hémolyse, il était possible de dépister une diminution de résistance à l'épreuve de Hamburger.

Cette recherche nous a paru des plus délicates, car la baisse de résistance est toujours tardive et ne se manifeste qu'au moment même où l'hémolyse fait son apparition. Elle cesse presque aussitôt d'être mesurable, les globules lavés abandonnant sans cesse leur matière colorante.

Il ressort de ces expériences que l'on peut sensibiliser des globules rouges en les mettant au contact d'un extrait splénique. C'est là un fait qui jette une certaine lumière sur la pathogénie de l'hyperhémolyse, et l'on conçoit que l'on puisse opposer cette *sensibilisation indirecte* des globules rouges par la rate, à la sensibilisation qu'effectuent *directement* dans le sang circulant les toxines parasitaires ou microbiennes, au cours de certains ictères hémolytiques acquis. Dans les deux hypothèses, la sensibilisation entraîne

les mêmes conséquences, puisque c'est toujours dans les mêmes territoires vasculaires,au niveau des mêmes organes hématopoiétiques, que les globules adultérés abandonnent secondairement leur hémoglobine.

Comme on le voit,c'est un sens très général qu'il convient d'accorder au terme d'*hémolyse splénique.*

Non seulement la rate commande la destruction des globules rouges antérieurement fragilisés,mais encore elle est susceptible de présider à leur fragilisation.

Peut-on aller plus loin, soulevant l'hypothèse que la rate en hyperfonctionnement déverse dans la circulation des substances hémolysantes?... S'il en était ainsi, les « ictères hémolysiniques » comme les « ictères par fragilité globulaire » pourraient procéder d'une même origine et la théorie splénique réaliserait une véritable synthèse entre les différentes formes des ictères acholuriques, avec ou sans fragilité globulaire, avec ou sans hémolysines dans le sang circulant.

Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique.

(Nos **34, 51, 59**).

L'étude de l'hémoglobinurie paroxystique se rattache étroitement au chapitre de l'hyperhémolyse; il existe des connexions intimes entre la maladie de Harley, la cholémie et la fragilisation des hématies et, à propos de deux observationscliniques, nous avons essayé d'en préciser la nature.

Chez l'un de nos malades, l'examen du sang révélait au moment des crises de la fragilité globulaire sans hémolysines; chez l'autre, une hémolysinémie sans fragilité globulaire. Ces données auraient pu nous surprendre si nous

avions considéré l'épreuve de Hamburger comme le critérium exclusif des ictères par hyperhémolyse et l'épreuve de Donath et Landsteiner comme le signe pathognomonique de l'hémoglobinurie paroxystique. En réalité, il n'y a pas lieu d'opposer « l'hémolyse par action plasmatique et l'hémolyse par fragilité globulaire ». A l'heure actuelle, nul ne peut entreprendre le démembrement de l'hémoglobinurie paroxystique en prenant comme critère tel ou tel élément que nous fournit l'analyse du sang. La fragilité globulaire aux solutions hypotoniques et l'hémolysinémie représentent deux effets d'une même action hémolysante et nous avons montré que l'on pouvait en trouver la genèse au niveau des organes hématopoiétiques. La conception de la rate, *organe de l'hémolyse*, nous semble de nature à expliquer ces deux manifestations sanguines et, notons-le en passant, cette conception s'oppose très nettement à celle de la rate *tumeur spodogène*, qui, indifférente à la genèse des substances hémolysantes, borne son rôle à recueillir les débris globulaires et les déchets hémoglobiniques, libérés en dehors de son parenchyme.

Pour l'hémoglobinurie comme pour les ictères par hyperhémolyse, la théorie splénique est susceptible d'établir la synthèse des faits : de même que certains ictères polycholiques traduisent une activité *spléno-hépatique*, de même, certaines formes d'hémoglobinurie se rattachent à un syndrome complexe, *spléno-hépato-rénal* (nos 34 et 51.)

1° *L'élément splénique* nous permet de comprendre l'hyperhémolyse qui s'extériorise à son degré extrême sous la forme inconstante de la fragilité globulaire et de l'hémolysinémie.

2° *L'élément hépatique* justifie l'apparition de la cholémie et de l'ictère, qui sont pour ainsi dire de règle au cours de la maladie de Harley et constituent l'un des meilleurs témoins de l'hyperhémolyse, témoin indirect mais précieux en l'absence de la fragilité globulaire et des hémolysines.

Les poussées de jaunisse nc surviennent pas seulement à la fin de la crise, en même temps que l'hypertrophie douloureuse du foie ; nous avons montré qu'elles pouvaientaussi alterner avec les manifestations urinaires et, à cet égard, l'un de nos malades soumis à l'action du froid établissait de lui-même une distinction fort nettc entre les crises atténuées,qui se traduisaient par la simple jaunisse,et les crises plus fortes où les urines prenaient brusquement une couleur malaga. D'ailleurs, si l'on analyse attentivement l'histoire de ces sujets, il n'est point rare de constater que l'apparition de l'ictère a précédé de longue date la première crise d'hémoglobinurie. Nous en avons réuni de nombreux exemples depuis les premières obscrvations de Bettmann, de Gilbert ct Lereboullet. Dans toutes ces observations, il s'agit d'un ictère par hyperhémolyse et,suivant les différents modes de la déglobulisation,les malades sont considérés tour à tour comme atteints d'ictère acholurique simple sans fragilité globulaire, comme atteints d'ictère acholurique avec fragilité (ictère dit hémolytique), comme attcints d'ictère acholurique avec hémoglobinurie lorsqu'un facteur rénal intervient en dernier.

3° *Le facteur rénal.* Le rein intervient secondairement soit pour éliminer l'hémoglobine préalablement dissoute en excès dans le plasma sanguin, si l'on admet la réalité de l'hémoglobinémie, soit pour compléter un travail de des-

truction globulaire commencé par les organes hématopoiétiques. Nous pensons que les hématies fragilisées par les hémolysines peuvent subir au niveau même du parenchyme rénal un complément d'altération qui aboutit à la libération de leur substance colorante. Le rein est susceptible de jouer un rôle actif dans la destruction des hématies : nous en avons discuté le mécanisme en rappelant la théorie rénale dont M. Robin a été le promoteur. Les arguments qui plaident en faveur de cette conception ne sont point seulement fournis par l'analyse des urines au moment des accès (cylindrurie, présence de granulations pigmentaires) ; ils ressortent encore des tares rénales qui persistent dans l'intervalle des crises (albuminuries intermittentes, néphrite chronique urémigène, poussées de néphrite aiguë). Nous en avons rapporté plusieurs exemples que l'on trouvera consignés dans la thèse d'Andraud et dans un article en collaboration avec Henri Bénard (nº 59).

Cependant, la théorie rénale ne saurait expliquer à elle seule tout le mécanisme de l'hémoglobinurie paroxystique. Nous pensons qu'il est nécessaire de faire la part de chaque conception en adoptant une théorie éclectique et la notion du syndrome *spléno-rénal* nous paraît de nature à concilier les données que fournissent les examens comparatifs du sang et des urines. Qu'aux effets d'une intervention splénique, dont on peut trouver le reflet dans le sang circulant avec la fragilité globulaire et l'épreuve de Donath, vienne se surajouter un élément rénal, et le syndrome complexe de l'hémoglobinurie paroxystique sera réalisé.

La théorie n'est point sans tenir compte des circonstances morbides où l'on voit évoluer l'hémoglobinurie dite essentielle : à la faveur de l'élément spléno-hépatique, cette

dernière affection cesse de constituer une maladie autonome et perdue dans l'espace ; elle se trouve rattachée à ses ascendants cliniques habituels, les ictères acholuriques simples, et représente avec eux autant de membres d'une même famille pathogénique que commande l'*hyperhémolyse*.

RECHERCHES SUR LA BILIGÉNIE PIGMENTAIRE

L'étude de l'hémolyse devait nous conduire à aborder un deuxième problème, celui de la biligénie. On sait que, pour expliquer la genèse des pigments biliaires, deux théories opposent leurs arguments. Suivant la *conception hépatogène*, l'hémoglobine est recueillie et transformée par le foie, qui élabore la bilirubine comme une marque de son activité. Suivant la *conception hématogène*, au contraire, la mutation des matériaux hémoglobiniques s'effectue dans le plasma sanguin et le foie borne son rôle à celui d'un simple filtre, ayant pour fonction d'éliminer la bile de la circulation.

Cette conception de « l'ictère hématique », dont Gubler, Frerichs, Leyden ont été jadis les différents promoteurs, a trouvé grand crédit de nos jours, lorsqu'à la suite des travaux de M. Chauffard, l'ictère hémolytique fut défini une « maladie du globule rouge ». De la notion de l'ictère « maladie du globule rouge » à la conception de « l'ictère sanguin » au sens de la théorie hématogène, il n'y avait qu'un pas à franchir. Pour un très grand nombre d'auteurs, le terme d'ictère hémolytique devint synonyme d'ictère hématogène, et l'intervention du foie au cours de cet ictère fut contestée à la faveur de deux arguments, d'une part, l'observation de la biligénie locale, d'autre part, « le caractère dissocié de la cholémie » dans les ictères hémolytiques.

Les arguments de la théorie hématogène.
(No 60).

Avec MM. Gilbert et Bénard, nous nous sommes attachés à défendre la conception adverse, la *théorie hépatogène.* S'il est vrai qu'une destruction exagérée de globules rouges entraîne secondairement une élaboration exagérée de bilirubine, il n'est point prouvé, selon nous, que, dans le système circulatoire, cette hyperbiligénie s'effectue sans une intervention du foie.

Tout en reconnaissant que la bilirubine peut être élaborée *in situ*, par transformation locale de l'hémoglobine, dans les foyers sanglants des sérums et des hématomes, nous pensons que l'observation de « *la biligénie locale* » ne prouve rien contre la théorie hépatogène. La biligénie locale ne traduit, somme toute, qu'une fonction accessoire, contingente, qui peut appartenir à différents tissus mais qui s'exerce toujours très lentement, tardivement. La réaction de Grimbert met plusieurs jours pour apparaître dans les épanchements hémorragiques de la plèvre et du péritoine, alors que, sur l'animal, une simple injection intraveineuse d'hémoglobine entraîne immédiatement une augmentation considérable des pigments biliaires éliminés par le foie.

Ne faut-il pas conclure que cette *différence de durée* dans la transformation de la substance colorante du sang doit être attribuée dans le second cas à la seule intervention de la glande hépatique ?

Suivant un deuxième argument invoqué par MM. Widal Abrami et Brûlé en faveur de la théorie hématogène, l'ictère

hémolytique est, dans la grande majorité des cas, « *un ictère dissocié* ». Il ne fait que traduire une hypercholémie pigmentaire, sans aucun symptôme d'intoxication par les sels biliaires. « Cette dissociation de l'ictère plaide en faveur de sa nature hématogène, écrivent les auteurs précédents ; il serait incompréhensible en effet qu'au cours d'un processus hépatogène, se traduisant par une rétention et une résorption biliaire relatives, seuls les pigments puissent refluer dans la circulation, alors que les acides et sels biliaires d'une part, la cholestérine, d'autre part, continueraient à suivre leur voie d'excrétion normale vers l'intestin. »

En d'autres termes, MM. Widal, Abrami et Brûlé retournent contre la théorie hépatogène les expériences de Stadelmann et font remarquer que, suivant la conception de l'ictère pléiochromique, c'est-à-dire de la sécrétion d'une bile épaisse, riche en pigments et d'un écoulement difficile, on devrait observer au cours des ictères hémolytiques un reflux de la bile totale et non point le passage des seuls pigments biliaires.

En réalité, dans l'ignorance où nous sommes du mécanisme intime de la résorption des pigments biliaires, rien ne permet de supposer que ce mécanisme est rigoureusement identique dans les ictères par hyperhémolyse et dans les expériences de Stadelmann. Sur ses animaux intoxiqués par la toluylène-diamine, Stadelmann n'a étudié que la bile vésiculaire, c'est-à-dire une bile riche en mucus et, par là-même, d'une grande viscosité. Rien ne prouve que dans les ictères hémolytiques un semblable facteur intervienne pour entraver l'écoulement de la bile et que cette dernière passe en nature dans la circulation sanguine avec la totalité de ses éléments.

Il est possible que le passage des pigments biliaires dans la circulation tienne uniquement à leur proportion plus grande ou, si l'on veut, à leur tension plus forte dans la bile sécrétée par le foie : on comprend dès lors que la résorption porte uniquement sur eux, puisque eux seuls sont augmentés parmi les éléments de la bile. De même qu'une injection intra-veineuse de sucre détermine de la glycosurie sans s'accompagner nécessairement d'albuminurie ou d'augmentation parallèle du chiffre de l'urée et des chlorures, de même, il est permis de supposer qu'une destruction exagérée de globules rouges entraîne exclusivement une sécrétion exagérée de pigments biliaires. C'est en raison de leur tension trop grande que ces derniers refluent partiellement dans la circulation générale, alors que les sels biliaires et la cholestérine, dont la proportion reste normale, continuent à s'écouler dans l'intestin comme à l'état physiologique.

Notons d'ailleurs qu'en admettant une résorption de la bile totale, pour une même quantité de bilirubine dans le sérum il y aurait moins de sels biliaires et de cholestérine au cours des ictères par hyperhémolyse qu'au cours des ictères par rétention; à elle seule, cette remarque suffirait déjà à rendre compte des différences que l'on observe en clinique entre les deux grandes variétés d'ictères.

En résumé, *ni l'existence des phénomènes de biligénie locale, ni le caractère dissocié de la cholémie au cours des ictères par hyperhémolyse ne nous paraissent constituer des arguments suffisants pour faire rejeter l'intervention du foie dans l'élaboration de la bilirubine*. La théorie hépatogène est encore plausible à côté de la théorie hématique. Existe-t-il des faits qui permettent de lui donner la préférence?

L'origine hépatique de la bilirubine établie par les injections expérimentales d'hémoglobine.

(Nos **38** et **45**).

Il nous a semblé que l'un des meilleurs moyens de choisir entre les deux théories était *de rechercher directement dans le sang circulant les pigments biliaires* qui, suivant la conception hématogène, doivent s'éliminer simplement par le filtre hépatique.

C'est dans ce but que nous avons repris avec M. Bénard les expériences déjà anciennes de von Tarchanoff.

Sur 14 chiens, porteurs de fistules cholédociennes temporaires, associées à la ligature du canal cystique, nous avons étudié le rythme de l'élimination biliaire que provoquent les injections intra-veineuses d'hémoglobine. Au moment où l'hyperbiligénie atteignait son apogée, nous avons recueilli le sérum de nos animaux en sa totalité et nous avons recherché si ce sérum ne renfermait point de bilirubine. Or, ni la réaction de l'anneau bleu, ni le procédé de Grimbert après concentration ne nous ont permis d'en déceler la trace. Nous en avons conclu que, dans les conditions expérimentales où nous étions placés, ce n'était point dans le sang circulant qu'avait pris naissance le pigment biliaire. Contrairement à l'opinion de Tarchanoft, c'est au niveau de l'appareil spléno-hépatique que s'effectue la transformation de l'hémoglobine.

Afin de préciser la part respective qui revenait à la rate et au foie dans cette transformation, nous avons entrepris une nouvelle série d'expériences. Nous avons injecté à deux séries de chiens, les uns normaux, au nombre de 6, les autres splénectomisés, au nombre de 6 également, une même

quantité d'hémoglobine par kilogramme d'animal et nous avons suivi comme précédemment la sécrétion biliaire, suivant le procédé des fistules cholédociennes temporaires.

La comparaison des chiffres obtenus dans les deux séries d'expériences nous a montré que la sécrétion biliaire consécutive aux injections d'hémoglobine suivait un rythme identique et atteignait les mêmes valeurs chez le chien normal et chez le chien splénectomisé. Il semble donc établi que le foie peut transformer, sans l'intervention de la rate, l'hémoglobine qu'on lui apporte expérimentalement. Le rôle de la rate dans la biligénie se borne à fournir au foie des matériaux hémoglobiniques ; par elle-même, elle n'exerce aucune action marquée dans l'élaboration des pigments biliaires.

En résumé, l'intervention du foie dans la genèse de la bilirubine nous apparaît comme primordiale. Le foie ne joue point le rôle d'un simple filtre, il ne représente pas le simple émonctoire des pigments biliaires formés en dehors de lui. C'est à son niveau, au contraire, que s'effectue la transformation de l'hémoglobine et c'est comme un produit de son activité propre qu'il rejette la bilirubine dans les voies d'excrétion. La théorie hépatogène reste ainsi à la base du problème de la biligénie et les faits nouveaux que l'étude des ictères hémolytiques a accumulés au cours de ces dernières années ne nous semblent pas de nature à la déposséder de son ancienne et légitime faveur.

Pathogénie de l'Ictère expérimental.

A l'étude de la biligénie se rattache un dernier problème que nous avons isolé à dessein pour la clarté de l'exposi-

tion. Ce problème touche au mécanisme de la cholémie et de l'ictère expérimental.

Nous avons montré qu'une injection intraveineuse d'hémoglobine isotonique entraînait une élaboration exagérée de bilirubine, mais que cette hyperbiligénie ne s'accompagnait point nécessairement d'une résorption de pigments biliaires dans la circulation. Inversement, nous avons vu apparaître la cholémie et l'ictère à la suite des injections d'hémoglobine, lorsque le drainage du canal cholédoque n'était point réalisé par une fistule permanente, ou encore lorsque la solution d'hémoglobine, incomplètement débarrassée des stromas globulaires, n'était point rigoureusement isotonique.

Ce sont là, croyons-nous, les deux principales conditions de la cholémie expérimentale. C'est par pléiochromie ou par lésion toxique des éléments du foie que les pigments biliaires néoformés peuvent se résorber dans le sang circulant.

Stadelmann a longuement insisté sur le premier mécanisme, en montrant que l'épaississement de la bile entraînait une augmentation de tension dans les conduits intrahépatiques. Cette hypothèse est plausible dans toutes les formes d'ictères hémolytiques; elle ne saurait cependant nous faire oublier que nombre de poisons globulaires sont en même temps toxiques pour les travées du foie et que l'atteinte directe de la cellule hépatique peut entraîner la résorption de la bilirubine sans la moindre intervention de la pléiochromie. La toluylène-diamine, le chloroforme, les injections d'hémoglobine hétérogène en fournissent des exemples et l'on conçoit que, suivant le poison, telle ou telle action nocive puisse prédominer : tantôt c'est la fonction hémoly-

sante qui l'emporte sur l'action hépato-toxique, tantôt c'est le phénomène inverse que l'on voit évoluer.

Dans l'intoxication diaminique, l'altération de la cellule hépatique paraît très précoce et nous avons montré (nº 19) que la cholémie témoignait de l'hyperhémolyse, mais aussi de l'atteinte du foie, tout au début du processus, bien avant que la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques apparaisse dans le sang circulant.

Au contraire, dans l'intoxication par le chloroforme, comme à la suite des injections d'hémoglobine, c'est d'abord la fragilité globulaire ou l'hémoglobinhémie que l'on peut observer. La cholémie n'apparaît que plus tardivement.

Avec M. Gilbert, nous avons distingué trois périodes dans les modifications du sang que provoquent sur le chien des inhalations de chloroforme plus ou moins prolongées (1).

Dans les *intoxications faibles*, dont la durée ne dépasse point 20 à 25 minutes pour des chiens de 8 kilogr. au minimum, on ne constate que de la fragilité globulaire sans hémoglobinhémie et sans cholémie. Cette fragilité évolue entre 4 et 12 heures.

Les *intoxications moyennes*, comprises entre 30 et 45 minutes, déterminent de la fragilité globulaire et de l'hémoglobinhémie, mais on n'observe point de cholémie durant les heures consécutives.

C'est seulement dans les *intoxications prolongées* au delà d'une heure que la cholémie apparaît; elle survient toujours tardivement, bien après la fragilité globulaire et l'hémoglobinhémie.

Résumant ces expériences, nous voyons qu'à la suite des inhalations de chloroforme, comme à la suite des injections intraveineuses d'hémoglobine, il ne faut point compter sur le passage de la bilirubine dans le sang circulant pour avoir

(1) Gilbert et Chabrol, *in rapport* Gilbert et Lereboullet. (Congrès médecine, octobre 1910.)

le reflet exact de la biligénie. Le chloroforme lèse d'abord les globules rouges, particulièrement sensibles chez le chien à l'état physiologique; il réalise ainsi une hyperhémolyse qui entraîne une élaboration exagérée de bilirubine, mais c'est seulement lorsque l'action du toxique s'est fait sentir sur les cellules du foie que les pigments biliaires refluent dans la circulation. Le pouvoir hémolysant du chloroforme l'emporte chez le chien sur son pouvoir hépatotoxique et cette constatation est intéressante à opposer à celle que nous avons pu faire dans les premières heures de l'intoxication diaminique.

Mais là ne se borne point l'intérêt pathogénique qui s'attache à ces observations expérimentales. En montrant que le chloroforme peut réaliser la fragilité globulaire et l'hémoglobinhémie sans cholémie consécutive, elles renforcent une fois de plus les arguments que nous avons développés à propos des injections intraveineuses d'hémoglobine et fournissent une preuve nouvelle en faveur de la *théorie hépatogène* de la biligénie.

DEUXIÈME PARTIE

MALADIES DU TUBE DIGESTIF

La dothiénentérie expérimentale.
(N° 8).

Il semble justifié d'opposer l'une à l'autre la fièvre

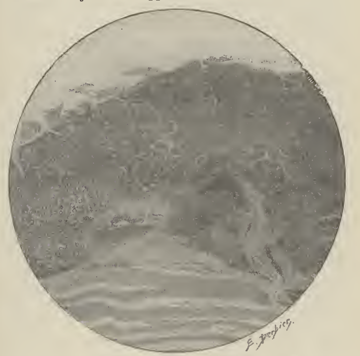


Fig. 17. — Coupe de l'intestin grêle au niveau de l'iléon (Stiassnie, obj. 2). A gauche, muqueuse intestinale normale. A droite et au centre du dessin, la *muqueuse est nécrosée*. Dans cette zone de coloration uniforme, il est impossible de reconnaître les tubes glandulaires. Au-dessous du tissu nécrosé, les mailles de la sous-muqueuse sont distendues par un véritable foyer hémorragique. Ce foyer repose sur la tunique musculaire normale.

typhoïde et la dothiénentérie expérimentales. Tandis que la première permet d'envisager les moyens de défense de l'organisme contre l'infection éberthienne et d'aborder à la suite de MM. Chantemesse et Widal les questions d'immunité et de sérothérapie, la seconde se borne à reproduire les lésions que l'on observe chez l'homme au cours des autopsies.

Cependant, il est exceptionnel que l'on constate sur l'animal une congestion localisée à la dernière portion de l'iléon et que l'on trouve à ce niveau de l'infiltration et de la nécrose des plaques de Peyer. MM. Chantemesse et Ramond, Remlinger, Weinberg figurent parmi les rares auteurs qui ont pu réaliser la dothiénentérie expérimentale. Il nous a paru intéressant d'apporter une observation nouvelle, recueillie avec M. Milhit dans le laboratoire de M. Chantemesse, et de préciser dans notre description certains détails histologiques.

Les causes de la mort dans la fièvre typhoïde.

(N° 6).

Dans ce mémoire, qui comprend trois parties, nous envisageons successivement :

1° les *complications de la dothiénentérie* (la perforation, l'hémorragie, l'infarctus intestinal);

2° l'*intoxication typhique;* le collapsus cardiaque, la mort subite;

3° la *septicémie éberthienne* et les infections associées.

L'Infarctus hémorragique du mésentère et de l'intestin dans la fièvre typhoïde.

(No **23**).

Parmi les complication intestinales de la fièvre typhoïde, l'infarctus hémorragique n'occupe, en raison de sa faible



Fig. 18. — Coupe d'un fragment de méso-côlon au voisinage de l'infarctus v, veine thrombosée; *vp*, veine thrombosée contenant de nombreux polynucléaires; *l*, lymphatiques remplis de polynucléaires; *g*, tissu cellulo-adipeux.

fréquence, qu'une place très restreinte à côté de la perforation et de l'hémorragie. Son étude n'en présente pas moins

un certain intérêt au point de vue du diagnostic comme au point de vue de la pathologie générale des lésions vasculaires oblitérantes.

Notre description d'ensemble repose sur une observation personnelle et sur les cas antérieurs de Koster, de Lobert, de Monro et Workmann.

Infarctus hémorragique de l'anse sigmoïde par athérome artériel et thrombose veineuse.

(N° 4).

Aux petits accidents de l'artériosclérose abdominale, aux

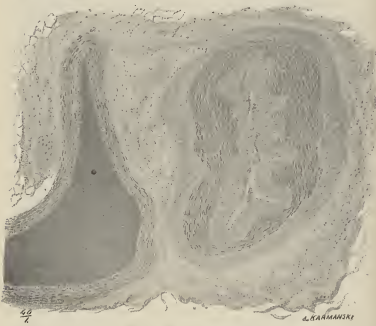


Fig. 19. — Sclérose artérielle et thrombose veineuse (infarctus hémorragique de l'anse sigmoïde).

petits signes de l'insuffisance vasculaire et de l'ischémie

partielle, il convient d'opposer les accidents redoutables de l'ischémie définitive, dont le type est représenté par l'infarctus hémorragique de l'intestin.

Dans un mémoire en collaboration avec M. Parmentier, nous étudions les particularités cliniques et anatomiques de cette dernière complication ; nous discutons ensuite la pathogénie des thrombo-phlébites mésaraïques.

Si l'on s'en rapporte aux descriptions classiques, l'athé-



Fig. 20. — Coupe d'un fragment de la muqueuse intestinale au niveau de l'infarctus.

g, glandes altérées ; *t*, tissu interstitiel infarci de globules rouges non colorés ; les noyaux des globules blancs sont colorés ; *l*, nodule inflammatoire simulant un petit abcès.

rome artériel figurerait à titre exceptionnel parmi les causes de l'infarctus hémorragique. Nous montrons au contraire que la recherche systématique de l'artériosclérose des petits vaisseaux intestinaux permet d'expliquer nombre d'in-

farctus que l'on attribuait jadis à l'embolie ou à la thrombo-phlébite.

Cette notion a été confirmée depuis lors par M. Lagane, dans sa thèse.

Les cancers multiples du tube digestif. Coexistence d'un épithélioma pavimenteux de l'œsophage et d'un épithélioma cylindrique de l'estomac.

(N° **16**).

Il est exceptionnel de voir évoluer chez un même sujet deux cancers primitifs à types histologiques différents. Avec M. Parmentier, nous insistons sur ce fait, tout en rappelant que MM. Letulle, Lannois et Courmont ont publié des observations de même ordre.

Les crises parotidiennes des saturnins.

(N° **54**).

A côté de la forme commune des parotidites saturnines, que caractérisent entre autres symptômes l'indolence et la chronicité, les crises parotidiennes se présentent comme des épisodes fluxionnaires, aigus et douloureux. Elles évoluent souvent de pair avec les coliques de plomb, les poussées de jaunisse ou même l'arthralgie et témoignent essentiellement d'une excrétion toxique. Nous en fournissons la preuve avec M. Klippel, en constatant chez trois saturnins la présence du plomb dans la salive au moment des accès.

L'hépatite syphilitique parenchymateuse nodulaire.
(N° 27).

La syphilis peut réaliser au niveau du foie l'hypertrophie trabéculaire et les granulations qui ont été étudiées par Kelsch et Kiener dans le paludisme, par Sabourin, Hanot et Gilbert dans la tuberculose. Nous en rapportons un exemple avec MM. Carnot et Brin.

La recherche du sang dans les produits d'excrétion du tube digestif.
(N° 62).

MALADIES DU SANG

Anémie grave avec métastases cancéreuses dans la moelle des os.
(N° 12).

« La forme anémique du cancer de l'estomac. »
(N° 33).

Chez un homme de 45 ans, indemne jusqu'alors de tout antécédent pathologique, survient une anémie extrême: 1.040.000 globules rouges, 3.500 leucocytes, 8 myélocytes pour 100 éléments blancs, 44 globules rouges à noyau pour 100 éléments numérés. La rate est manifestement augmentée de volume, l'estomac sensible au palper. Le chimisme gastrique révèle une apepsie presque complète.

Autopsie : Il s'agit d'un squirrhe de l'estomac qui a évolué sous les traits de la forme anémique, mais l'anémie dépend

ici d'une cause particulièrement intéressante, étant donné que la moelle des os renferme des cellules cancéreuses, en tous points comparables aux éléments de la tumeur gastri-



Fig. 21. — Cellules cancéreuses dans la moelle des os.

que ; d'autre part, le parenchyme de la rate est en pleine réviviscence fœtale.

Avec M. Parmentier, nous avons tracé une étude d'ensemble de ce type particulier d'anémie grave avec métastases cancéreuses dans la moelle des os. Nous en avons retrouvé

dans la littérature une douzaine d'observations qui ont été consignées par Marcorelles dans sa thèse (1910).

Dans ses grandes lignes, le tableau clinique est celui de l'anémie pernicieuse, mais trois symptômes retiennent l'attention par leurs caractères nettement accusés.

Tout d'abord, on constate une *hypertrophie de la rate*, qui est exceptionnelle dans la maladie de Biermer, encore que Strumpell ait signalé autrefois un cas intermédiaire entre l'anémie pernicieuse et l'anémie splénique.

Le grand nombre des globules rouges à noyau appartient également au type morbide que nous décrivons. Alors que le chiffre de ces globules ne dépasse point 3 à 5 o/o dans l'anémie pernicieuse, nous comptons dans notre observation 44 érythrocytes à noyau. Epstein, Schleip, Nœgeli, Kurpjuweit ont rapporté des constatations de même ordre: il semble bien que l'anémie cancéreuse avec métastases soit presque toujours une anémie plastique, à forte réaction myéloïde.

Le troisième symptôme est plus inconstant, mais sa valeur séméiologique est considérable : ce sont *les douleurs osseuses*.

Dans nos douze observations, le cancer d'origine le plus fréquent est sans contredit le cancer de l'estomac.

Les autres tumeurs sont représentées par le cancer du sein que mentionnent Epstein, Hirschfeld et Houston, le cancer de l'utérus (Hirschfeld), le cancer de la prostate, (Braun), le cancer des voies biliaires (Kurpjuweit).

Dans un deuxième travail, en collaboration avec M. Parmentier, nous avons étudié à un point de vue plus général les symptômes et la pathogénie de l'anémie cancéreuse et

nous avons montré comment devait être modifiée et élargie la conception actuelle « de la forme anémique du cancer de l'estomac ».

Sur un cas de leucémie à cellules embryonnaires.
(N° 56).

Cette observation, publiée avec M. Lereboullet, sort du cadre des leucémies que l'on rencontre habituellement en clinique. Elle se rapproche de la leucémie aiguë par l'évolution des accidents en quelques semaines et surtout par la formule sanguine, révélant 60 o/o de mononucléaires non granuleux à protoplasma nettement basophile. Elle s'en éloigne par l'absence des lésions bucco-pharyngées et du syndrome hémorragique. Le tableau clinique était celui de la leucémie lymphogène. L'hypertrophie ganglionnaire considérable prédominait au niveau du médiastin et des ganglions cervicaux. Le foie atteignait le poids de 3kilogr.500.

Le sang. Ses propriétés physiques et chimiques.
(N° 61).

MALADIES NERVEUSES

Les tumeurs du Bulbe.
(N° 5).

Sarcome du IVe ventricule.
(N° 9).

Les Sarcomes du Bulbe.
(N° 30).

Ayant eu l'occasion d'observer un sarcome du bulbe, il nous a paru intéressant de résumer dans un travail d'en-

semble les caractères communs des tumeurs bulbaires, pour distinguer ensuite les formes les plus fréquentes qui permettent de les soupçonner en clinique.

Les mémoires antérieurs de Giannuli (1898) et de Cimbal (1901) en avaient réuni 31 observations. Nous avons élevé ce chiffre à 90. On trouvera dans notre travail une analyse détaillée de tous ces faits anatomo-cliniques. Nous les avons présentés sous forme de tableaux, en comparant suivant les cas les signes d'hypertension, les symptômes de localisation, les renseignements fournis par l'autopsie.

Les tumeurs neuro-épithéliales forment le groupe principal. Elles se répartissent en 21 gliomes, 6 papillomes, trois tumeurs étiquetées épithéliomas.

Par ordre de fréquence, viennent ensuite les tumeurs conjonctives (sarcomes, angiomes, endothéliomes, psammomes), les kystes, les gommes, les tubercules, les abcès.

Au point de vue clinique, nous distinguons trois formes : *cérébelleuse, motrice* et *bulbaire*. Ce sont elles qui commandent le diagnostic, faisant songer aux tumeurs du cervelet, au tabès, à la maladie de Duchenne ou encore à la paralysie pseudo-bulbaire.

Dans notre observation, les principaux symptômes se résumaient en la paralysie du voile du palais et la contracture du trapèze.

Depuis lors, nous avons recueilli un deuxième cas de sarcome du IVe ventricule et, dans un travail en collaboration avec M. O. Claude, nous avons cherché à différencier cette forme particulière des tumeurs du bulbe. Tandis que les gliomes évoluent avec une certaine lenteur, envahissant progressivement la substance nerveuse, procédant par infiltra-

tion plus que par bourgeonnement, le sarcome, au contraire, procède par à-coups. Il détermine des ictus simulant l'apoplexie et entraîne des signes de compression localisée. Ces tumeurs conjonctives sont fort rares ; nous n'en avons relevé qu'une quinzaine d'observations.

Sur un cas de diplégie faciale au cours d'une polynévrite (avec M. A. Baudouin).

(N° **15**)

Les variétés « en largeur » du syndrome de Brown-Séquard.

(N° 2)

Nous avons observé avec M. Klippel un exemple d'hémisection traumatique incomplète de la moelle cervicale. La lésion *partielle* se traduisait par un syndrome de Brown-Séquard avec dissociation des troubles sensitifs. En nous basant sur ce dernier symptôme, nous avons appliqué au Brown-Séquard le « diagnostic en largeur » que M. Grasset a proposé pour les différentes affections médullaires et nous avons distingué trois formes atypiques :

1° *Les formes sensitives*, dont la variété syringomyélique est de beaucoup la plus fréquente : le malade perçoit du côté opposé à la lésion le contact des objets, mais il n'éprouve aucune douleur à la piqûre et ne différencie pas les sensations thermiques. Cette dissociation peut s'expliquer par une lésion du faisceau de Gowers avec intégrité du cordon postérieur.

2° *Les formes avec syndrome sympathique*, où l'on note, en plus de la sensibilité dissociée, des troubles vaso-moteurs. (Observation de Max Egger.)

3º *Les formes trophiques*, traduisant une lésion des cornes antérieures de la moelle.

Ces différentes formes atypiques doivent toujours être recherchées lorsqu'on soupçonne le syndrome de Brown-Séquard, étant donné que l'hémisection *complète* de la moelle n'est presque jamais réalisée en clinique.

DIVERS

Néphrite traumatique avec œdème unilatéral et lésions secondaires du rein opposé.

(Nº 7).

Cette observation, publiée en collaboration avec M. Klippel, réunit deux faits cliniques et anatomiques qui soulèvent un double problème de pathogénie. Chez une même malade, elle permet d'étudier l'œdème unilatéral que Potain a signalé au cours des traumatismes rénaux ; elle montre en outre l'évolution d'une néphrite, localisée au début à un seul rein et devenue secondairement bilatérale. La théorie nerveuse de l'œdème, les recherches sur les néphrotoxines peuvent être invoquées pour expliquer ces divers phénomènes. Quelle que soit la pathogénie proposée, la coïncidence clinique nous a paru assez curieuse pour être relatée.

Les maladies des reins en 1912.

(Nº 49).

Les techniques récentes d'examen des crachats.

(Nº 55).

Articles de vulgarisation.

Le nanisme mitral myxœdémateux.

(N° **17**).

Rétrécissement mitral et sclérose thyroïdienne, asystolie et infantilisme myxœdémateux, tels sont les termes essentiels de cette observation anatomo-clinique. Avec M. Klippel, nous discutons l'origine de cette double dystrophie, tout en faisant remarquer que, parmi les glandes à sécrétion interne, les surrénales, l'hypophyse, le pancréas, les ovaires sont entièrement indemnes.

La conception actuelle de la myocardite typhique.

(N° **13**).

Article de vulgarisation, montrant le rôle des troubles nerveux du myocarde dans la pathogénie du collapsus cardiaque et de la mort subite.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

DEUXIÈME PARTIE

Poitiers. — Imp. G. Roy, 7, rue Victor-Hugo.